



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado de Medicina Interna

**Análisis del impacto de la revascularización
percutánea de lesiones coronarias severas en
ramas secundarias**

TESIS DOCTORAL

Directores

Dr. Manuel F. Jiménez Navarro

Dr. José M. Hernández García

Doctorando


Macarena Cano García

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Macarena Cano García

 <http://orcid.org/0000-0002-8624-0712>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

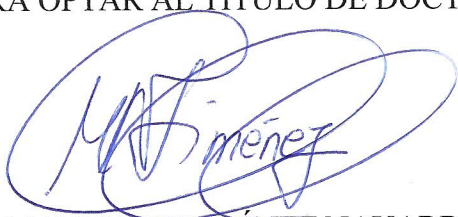
Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

DR. MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO, RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA Y PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

DR. JOSÉ MARÍA HERNÁNDEZ GARCÍA, RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE HEMODINÁMICA Y CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA.

CERTIFICAN:

QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA DE LESIONES CORONARIAS SEVERAS EN RAMAS SECUNDARIAS”, HA SIDO REALIZADO POR **MACARENA CANO GARCÍA** (DNI 44592971-L) Y REUNE LAS CONDICIONES DE ORIGINALIDAD, METODOLOGÍA Y RIGOR CIENTÍFICO NECESARIOS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR.



DR. MANUEL F. JIMÉNEZ NAVARRO

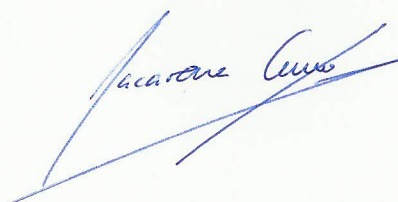


DR. JOSÉ MARÍA HERNÁNDEZ GARCÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Memoria presentada para optar al título de Doctor en Medicina.



Fdo: Macarena Cano García

Licenciada en Medicina



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sentido agradecimiento:

A mis directores, Dr. Manuel F. Jiménez Navarro y Dr. José María Hernández García, por la dirección de este trabajo, por la confianza que desde el primer momento depositaron en mí y en el proyecto, y por su enorme paciencia.

A la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria y a todos sus integrantes, en especial al Dr. Juan Alonso por su ayuda en la identificación de pacientes.

A mis compañeros de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Regional Universitario de Málaga. Al Dr. Cristóbal Urbano al que siempre le estaré profundamente agradecida por haber confiado en mí y permitirme aprender de ellos diariamente. A la Dra. Luz Muñoz por su enorme ayuda diaria y por estar siempre pendiente de mí. Al Dr. Carlos Sánchez por sus consejos e ideas en la elaboración de este proyecto. Al Dr. Juan Bullones y al Dr. Jesús Álvarez por todo lo que me han enseñado y me siguen enseñando cada día. A todos los enfermeros y auxiliares de la Unidad (Celso, Juan Andrés, Paco, Javi, Mariló, Marina, Alberto, Toñi, Celsi, Maite, Ana, Encarna, Susana, María José) porque siempre tienen una sonrisa para mí y por el cariño con el que me han tratado desde el primer día.

Al Dr. Manuel de Mora por su ayuda y la confianza que siempre ha depositado en mí. A todos los médicos adjuntos y residentes de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga. En especial al Dr. José Luis Delgado por su ayuda y consejos desde que entré como residente en el hospital y a mi “hermano” Dr. Joaquín Cano por ser en muchas ocasiones mi paño de lágrimas y por su infinita paciencia conmigo (espero que te dure muchos años). Igualmente, a la Dra. Ana García por sus consejos y ánimos.

A Mercedes Millán porque sin ella la elaboración de esta tesis hubiera sido imposible, gracias por tu esfuerzo e implicación.

A mis amigos, en especial a José, Francis, Rosa y Cristina, por su amistad incondicional durante tantos y tantos años.

Al mejor regalo que la vida me ha dado, mi familia. A mis padres, mis grandes “sufridores”, por ser el mejor ejemplo a seguir que se puede tener, tanto personal como profesionalmente. Gracias por vuestro cariño, vuestra comprensión y vuestro apoyo desde que nací, y por las quinientas veces que os habéis leído el reglamento del doctorado para que no me quedara ni un solo papel por entregar. A mi hermano por toda su ayuda y por haber estado siempre pendiente de mí. Y a mi hermana, por quererme tanto y por ser sencillamente la persona más buena del mundo.

Macarena

A mis padres y hermanos



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor,
la electricidad y la energía atómica:
la voluntad.”

Albert Einstein



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

1. RESUMEN	Pág. 1
2. CAPÍTULO I	Pág. 5
A. Introducción	Pág. 7
1. Situación de la cardiopatía isquémica global	Pág. 7
2. Situación de la cardiopatía isquémica en Europa y España	Pág. 9
3. Situación de la cardiopatía isquémica en Andalucía	Pág. 18
B. Tratamiento de la enfermedad coronaria	Pág. 25
1. Tratamiento farmacológico	Pág. 25
1.1 Prevención de eventos	Pág. 25
1.2 Tratamiento antiisquémico	Pág. 29
2. Tratamiento quirúrgico	Pág. 32
3. Tratamiento percutáneo	Pág. 33
4. Tratamiento farmacológico versus revascularización	Pág. 35
5. Revascularización completa versus incompleta	Pág. 40
6. Revascularización coronaria guiada por FFR	Pág. 47
C. Evidencias de tratamiento sobre ramas secundarias	Pág. 49
1. Anatomía coronaria	Pág. 49
2. Distribución del flujo coronaria en bifurcaciones: relación con el diámetro de la rama secundaria y del vaso principal	Pág. 53
3. Intervencionismo sobre ramas secundarias	Pág. 57
3. CAPÍTULO II	Pág. 61
A. Justificación del estudio	Pág. 63
B. Hipótesis y objetivos	Pág. 64
1. Hipótesis	Pág. 64

2. Objetivos	Pág. 64
C. Material y métodos	Pág. 66
1. Diseño y población	Pág. 66
2. Criterios del estudio	Pág. 67
2.1.Criterios de inclusión	Pág. 67
2.2.Criterios de exclusión	Pág. 68
3. Variables incorporadas al estudio	Pág. 68
3.1.Definición de variable exposición	Pág. 68
3.2.Definición de variable resultado	Pág. 68
3.3.Variable independientes recogidas	Pág. 70
D. Análisis estadístico	Pág. 80
1. Test de Chi-cuadrado	Pág. 81
2. Test de ANOVA	Pág. 82
3. Análisis de Kaplan-Meier	Pág. 82
4. Regresión de Cox	Pág. 83
5. Análisis discriminante	Pág. 84
E. Resultados	Pág. 89
1. Características de los pacientes incluidos	Pág. 89
1.1.Características clínicas basales	Pág. 91
1.2.Características angiográficas	Pág. 93
1.3.Características relativas al intervencionismo	Pág. 96
1.4.Función sistólica de VI y tratamiento farmacológico al alta	Pág. 98
2. Análisis y comparación de los grupos de tratamiento	Pág. 101
2.1.Características clínicas basales	Pág. 101
2.2.Características angiográficas	Pág. 103

2.3.Características relativas al intervencionismo	Pág. 107
2.4.Función sistólica de VI y tratamiento farmacológico al alta	Pág. 107
2.5.Factores predictores del tratamiento realizado	Pág. 110
3. Seguimiento	Pág. 113
3.1.Eventos en el seguimiento	Pág. 113
3.2.Grado funcional en el seguimiento	Pág. 115
3.3.Eventos en el seguimiento por grupo de tratamiento	Pág. 116
3.4.Clase funcional en el seguimiento por grupo de tratamiento	Pág. 118
4. Análisis de supervivencia	Pág. 120
4.1.Eventos combinados relativos a la rama secundaria	Pág. 120
4.1.1. Análisis univariante	Pág. 121
4.1.2. Análisis multivariante	Pág. 122
4.2.Eventos globales	Pág. 126
4.2.1. Análisis univariante	Pág. 127
4.2.2. Análisis multivariante	Pág. 129
4.3.Eventos individuales	Pág. 131
4.3.1. Mortalidad de causa cardiovascular	Pág. 131
4.3.2. IAM no fatal atribuible a la rama secundaria	Pág. 132
4.3.3. Necesidad de revascularización (rama secundaria)	Pág. 133
5. Análisis discriminante de eventos combinados	Pág. 134
F. Discusión	Pág. 136
G. Limitaciones	Pág. 143
H. Conclusiones	Pág. 144
I. Bibliografía	Pág. 147



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACTP: Angioplastia coronaria simple

ACV: Accidente cerebrovascular

AIT: Accidente isquémico transitorio

ARA-II: Antagonista del receptor de angiotensina II

BMS: Bare metal stent (stent convencional)

CABG: Cirugía de revascularización miocárdica

CD: Arteria coronaria derecha

CI: Cardiopatía isquémica

CX: Arteria circunfleja

DA: Arteria descendente anterior

DEB: Drug eluting balloon (balón farmacoactivo)

DES: Drug eluting stent (stent farmacoactivo)

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FFR: Reserva fraccional de flujo

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

IECA: Inhibidor enzima convertidora de angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

RC: Revascularización completa

RI: Revascularización incompleta

RS: Rama secundaria

SCA: Síndrome coronario agudo

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

TCI: Tronco coronario izquierdo

UE: Unión Europea

VI: Ventrículo izquierdo

VP: Vaso principal

RESUMEN

La enfermedad coronaria supone una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en Europa hoy en día, lo que conlleva un alto coste económico. En los próximos años, debido al mayor envejecimiento de la población, se espera que la prevalencia de la enfermedad coronaria aumente, lo que pone de relieve la importancia de mejora en los planes de prevención y tratamiento.

Desde hace muchos años existen estudios que comparan en distintos subgrupos de pacientes los resultados del tratamiento de revascularización coronaria frente a tratamiento médico, sin embargo, un escenario muy frecuente en la práctica clínica diaria, como son las lesiones severas localizadas en arterias coronarias secundarias, no había sido estudiado hasta la fecha, salvo por los estudios en lesiones bifurcadas que implican afectación de un vaso principal y que, sin duda, tienen una naturaleza y carácter diferente.

HIPÓTESIS

El tratamiento percutáneo de lesiones coronarias angiográficamente severas en ramas secundarias es similar, respecto a la ocurrencia de eventos en el seguimiento (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, necesidad de revascularización), al tratamiento médico de dichas lesiones.

OBJETIVOS

Objetivo primario: Comparar el resultado del tratamiento percutáneo de lesiones coronarias angiográficamente severas localizadas en ramas coronarias secundarias respecto a tratamiento médico analizando la tasa de eventos combinados (infarto de

miocardio atribuible a la lesión diana, necesidad de nueva revascularización de la lesión diana y muerte de causa cardiovascular).

Objetivos secundarios: 1) Determinar la existencia de diferencias en las características clínicas y angiográficas basales de los pacientes con lesiones severas en ramas secundarias en los que se opta por tratamiento médico o percutáneo. 2) Analizar la tasa de eventos combinados ocurridos en ambos grupos de tratamiento, así como los eventos globales (infarto de miocardio no fatal global, necesidad de nueva revascularización global y muerte de causa cardiovascular). 3) Determinar aquellas variables clínicas o angiográficas que pudieran estar asociadas a la presencia de eventos combinados en el seguimiento. 4) Comparar el grado funcional de los pacientes con lesiones severas en ramas secundarias sometidos a tratamiento médico o percutáneo.

METODOLOGÍA

Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo. Se identificaron todos aquellos pacientes con lesiones coronarias angiográficamente severas (estenosis $\geq 70\%$ por angiografía) localizadas en ramas secundarias de diámetro ≥ 2 mm en los que se había llevado a cabo tratamiento percutáneo o conservador, entre los años 2013-2015 en el Hospital Regional Universitario de Málaga y en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Se identificaron aquellos pacientes que cumplían criterios de inclusión y que no presentaban ningún criterio de exclusión. Se revisaron todas las historias clínicas electrónicas de los pacientes, incluyendo los informes de intervencionismo y alta hospitalaria. Además, se revisaron todas las coronariografías iniciales así como las realizadas en el seguimiento.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se expresan por su número absoluto y porcentaje respecto al total. Las variables cuantitativas se expresan como media y

desviación típica. Para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas se utiliza el test de Chi cuadrado para variables cualitativas y el test de ANOVA para variables cuantitativas previa comprobación de normalidad. Se ha realizado un estudio de supervivencia libre de eventos mediante el método de Kaplan-Meier con el que se han obtenido curvas de supervivencia comparadas con la utilización del estadístico log-Rank. Se determinaron aquellas variables que influían en la tasa de eventos en un análisis multivariante mediante regresión de Cox. Para detectar aquellas variables que pudieran predecir la ocurrencia de eventos con mayor probabilidad en el grupo de tratamiento percutáneo se utilizó el método de análisis discriminante.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 679 lesiones pertenecientes a 662 pacientes. De las 679 lesiones, en 430 de las mismas se realizó tratamiento percutáneo (63.3%) mientras que en 249 lesiones se realizó tratamiento médico (36.6%). La edad media de los pacientes fue de 64.4 ± 10.7 años. El porcentaje de diabéticos fue de 34.6%. La indicación más frecuente de la coronariografía inicial fue el SCASEST (75.2% de los pacientes). Las lesiones en las que se realizó ICP presentaban mayor diámetro de referencia (2.31 ± 0.17 mm vs 2.57 ± 0.34 mm, $p < 0.0001$), mayor longitud de la lesión (12.54 ± 3.72 mm vs 14.77 ± 5.93 mm, $p < 0.0001$), mayor severidad de estenosis ($78.6 \pm 10.8\%$ vs $86.9 \pm 11.1\%$, $p < 0.0001$), menor diámetro luminal mínimo (0.48 ± 0.25 mm vs 0.33 ± 0.28 mm, $p < 0.0001$), mayor diámetro del vaso principal que emitía la rama secundaria (3.12 ± 0.43 mm vs 3.19 ± 0.41 mm, $p = 0.036$) y mayor ratio rama secundaria-vaso principal (0.75 ± 0.09 vs 0.81 ± 0.08 , $p < 0.0001$). Tras un seguimiento medio de 22.2 ± 10.5 meses, no se observaron diferencias significativas en la tasa de eventos combinados relativos a la rama secundaria (93.7% vs. 95.0%, HR 0.859, IC 95% 0.442-1.667, $p = 0.653$) ni en los eventos globales (90.0% vs.

91.2%, HR 0.90, IC 95% 0.535-1.514, $p=0.691$). Las variables que se asociaron en el análisis multivariante a la tasa de eventos combinados en el seguimiento fueron la presencia de diabetes mellitus (HR 2.948, IC 95% 1.450-5.994, $p=0.003$), el menor diámetro de referencia de la rama secundaria (HR 0.157, IC 95% 0.033-0.742, $p=0.019$) y la mayor longitud de la lesión (HR 1.090, IC 95% 1.040-1.142, $p<0.0001$). Estas variables se relacionaron con mayor tasa de eventos en el grupo de pacientes en los que se realizó tratamiento percutáneo. El grupo de pacientes con lesiones severas en ramas secundarias sometidas a tratamiento percutáneo presentó mejor grado funcional en el seguimiento.

CONCLUSIONES

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos combinados relativos a la rama secundaria ni en los eventos globales entre los pacientes en los que se realizó tratamiento conservador y tratamiento percutáneo. Tampoco se objetivaron diferencias significativas respecto a eventos individuales como muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal atribuible a la rama secundaria o necesidad de revascularización de la rama secundaria. Las variables que se correlacionaron en el análisis multivariante con la tasa de eventos combinados en el seguimiento fueron la presencia de diabetes mellitus, el menor diámetro de la rama secundaria y la mayor longitud de la lesión.

CAPÍTULO I





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A. INTRODUCCIÓN

1. SITUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA GLOBAL

Actualmente las enfermedades cardiovasculares y especialmente la enfermedad coronaria constituyen un problema sanitario de primer orden, identificándose como la principal causa de muerte e invalidez en los países desarrollados y en vías de desarrollo(1). Los países miembros de Naciones Unidas han adoptado objetivos para reducir la mortalidad cardiovascular, entre los que se incluyen la modificación del estilo de vida, factores de riesgo y una reducción del 25% de la mortalidad prematura de causa cardiovascular(2–4).

La cardiopatía isquémica (CI) fue responsable de 8.1 millones de muertes en 2013, lo que supone 14.8% de la mortalidad a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres entre 1990 y 2013. En el año 2013 fue responsable de casi la mitad de todas las muertes por enfermedad cardiovascular, causando tantos fallecimientos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, el cáncer de pulmón o el hepatocarcinoma, de forma combinada(5).

En Estados Unidos se estima que la enfermedad coronaria fue la causante de 1 de cada 7 muertes en 2013. Cada año, se estima que 660000 estadounidenses tienen un primer evento isquémico (definido como hospitalización o fallecimiento por infarto agudo de miocardio) y que 305000 tienen un evento recurrente. Los costes anuales estimados para la CI y la enfermedad cerebrovascular fue 316.6 billones de dólares, incluyendo 193.1 billones en costes directos (gastos hospitalarios, procedimientos, tratamiento) y 123.5 billones en costes indirectos derivados de pérdida de productividad(6)(7).

Un aspecto a destacar en la epidemiología de la CI así como en el resto de las enfermedades cardiovasculares es el de los cambios dinámicos que se han venido dando

en su frecuencia a lo largo del último medio siglo. Así, mientras la mortalidad por CI en los países desarrollados ha empezado a disminuir fundamentalmente gracias a los cambios socioeconómicos y a las mejoras en el campo del diagnóstico y el tratamiento, los países en vías de desarrollo han experimentado un significativo incremento en la mortalidad, principalmente relacionado con cambios demográficos y del estilo de vida, y a un peor acceso al tratamiento y prevención(8). Estas tendencias contrapuestas son responsables en gran medida de que el número absoluto de muertes por CI continúe creciendo y de que probablemente, tal y como estimaron en su día Murray et al(8), la CI siga siendo la primera causa de muerte en el año 2020. Estos datos son avalados posteriormente por estudios más recientes, como Mather et al. que sitúan a la CI como la principal causa de muerte en el año 2030, tanto para países desarrollados como en vías de desarrollo(9). A ello contribuirán otros factores como el aumento rápidamente progresivo del envejecimiento de la población(10), o la situación de estancamiento en la que según algunos estudios se encuentran instaladas las políticas de prevención cardiovascular(11).

2. SITUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN ESPAÑA Y EUROPA



Figura I.1. Mortalidad por 100000 habitantes (2011-2012). Tomado de WHO | World Health Organization (2016).

En los últimos 30 años, se han observado cambios importantes en la mortalidad cardiovascular entre los países de la Unión Europea (UE), con una significativa reducción de la mortalidad tanto por cardiopatía isquémica como por enfermedad cerebrovascular, en comparación entre los países más antiguos o más recientes de la UE (Figura I.1.).

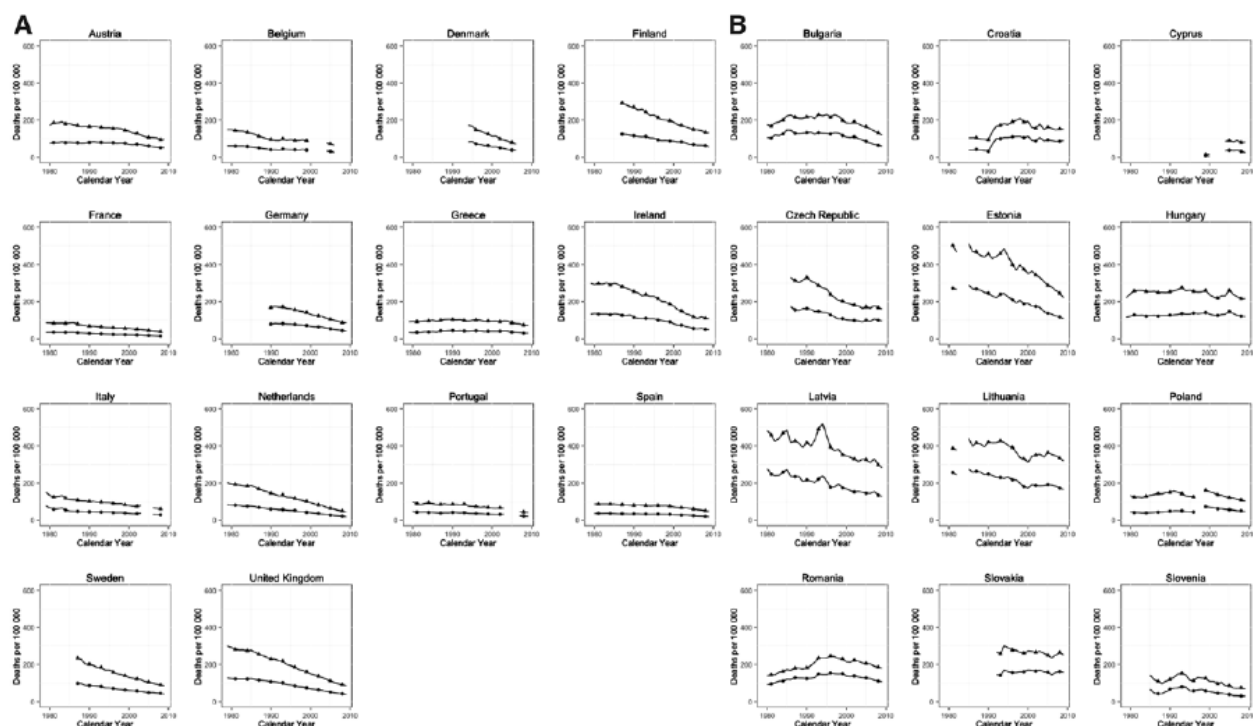


Figura I.2. Mortalidad por cada 100000 habitantes por cardiopatía isquémica por sexo en pacientes pertenecientes a la UE antes de 2004 (A) y después de 2004 (B). Tomado de Hartley et al (13).

En la Figura I.2. se muestra la mortalidad por cardiopatía isquémica por sexo entre 1980 y 2009 en los diferentes países europeos. La tendencia general ha sido una disminución constante a lo largo de los años. Los países del Oeste de Europa y los países fundadores de la UE son los que mostraron mayor reducción de la mortalidad. La mayor reducción se observó en Holanda (73.8% en hombres y 72% en mujeres) y Reino Unido (67.3% en hombres y 65.9% en mujeres) desde 1980 a 2009. Se observaron reducciones muy modestas de la mortalidad en países pertenecientes previamente a la Unión Soviética o del Este de Europa, como Lituania (-13.8%, -30.4%), Polonia (-14.4%, +16.1%), Hungría (-13.1%, -1.9%) y Eslovaquia (-7%, +4.8%) para hombres y mujeres, respectivamente. Además, se observó una tendencia desfavorable para algunos países como Croacia (+43.3%, +124.5%) y Rumanía (+30.2%, +14.8%)(12,13).

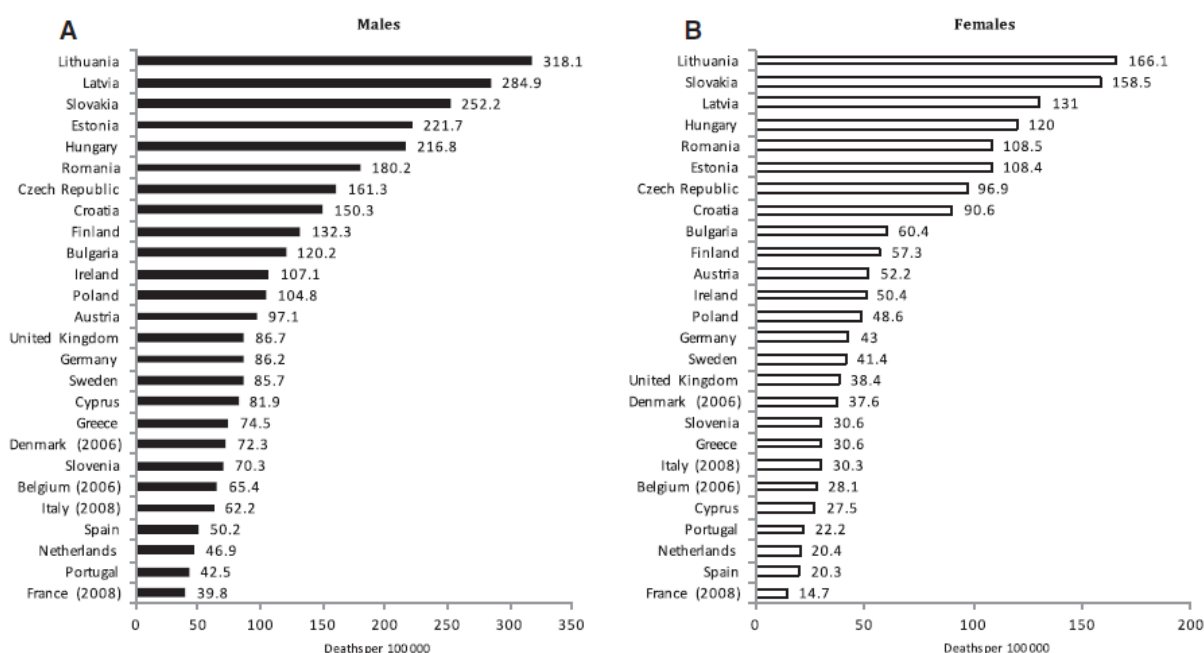


Figura I.3. Mortalidad por CI por cada 100000 habitantes en 2009 en los diferentes países europeos. Tomado de Hartley et al (13).

La Figura I.3. presenta las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica por cada 100000 habitantes y sexo en 2009 (con datos de 2006 para Dinamarca y Bélgica y de 2008 para Francia e Italia). Como se puede observar, Lituania tuvo la mayor tasa de mortalidad para hombres y mujeres (318.1/100000 y 166.1/100000 respectivamente), mientras que Francia tuvo la tasa más baja tanto para hombres (39.8/100000) como mujeres (14.7/100000). En el estudio de Hartley et al., se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad cardiovascular en la mayoría de los países de Europa, pero hay, sin embargo, una gran disparidad entre algunas regiones, con grandes mejoras en países como Holanda y Reino Unido y escasos progresos en otros como Lituania, Hungría o Eslovaquia, es decir, países relativamente recientes en la UE(12)(14).

Se han postulado varias hipótesis para explicar la disparidad de la enfermedad cardiovascular en Europa, desde la prevalencia de la desigualdad socioeconómica, diferentes dietas y estilos de vida, y diferentes acceso al sistema de salud. Los países del

Este de Europa tienen un menor producto interior bruto per cápita que los países del Oeste de Europa, con la consiguiente clase socioeconómica más baja, menor gasto sanitario y menor esperanza de vida(15–17). Es de conocimiento general, que la mortalidad global es inversamente proporcional al nivel educativo. Además, el nivel de educación es inversamente proporcional a la presión arterial, el tabaquismo y la obesidad, y se correlaciona con el conocimiento de la salud y la actividad física, factores fundamentales en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Estimar la prevalencia real de CI en la población es muy complejo ya que su diagnóstico es eminentemente clínico y para estimarla con rigor se necesitan estudios poblacionales que son complejos y costosos. Los datos obtenidos de encuestas poblacionales posiblemente subestimen la prevalencia real de la CI. Esto es así porque a menudo ésta es clínicamente silente o produce pocos síntomas, incluso en estados avanzados de afección coronaria. En nuestro país los datos más recientes son los recogidos en el estudio OFRECE(18), registro transversal sobre la población española de ≥ 40 años llevado a cabo en atención primaria. Este estudio muestra que la prevalencia en España de la angina estable en la población ≥ 40 años es del 2.6%. La prevalencia de angina observada en el estudio OFRECE fue inferior a la detectada en otros dos estudios previos desarrollados hace más de 15 años, el estudio PANES(19) donde era del 7.6% y el REGICOR(20) 3.5% (éste último sólo haciendo referencia a la población de Girona). Cuando la estimación se refiere al SCA, se ha documentado un aumento relativo en la incidencia de SCASEST en comparación con el SCACEST. En nuestro país, según los datos del registro DIOCLES la distribución de los 2557 pacientes ingresados con SCA fue: 788 (30.8%) de SCACEST, 1602 (62.7%) fueron SCASEST y 167 (6.5%) no eran clasificables en ninguno de estos dos grupos(21).

Respecto a España, según los datos del registro RECALCAR del año 2010, el 31.2% de los fallecimientos se debió a enfermedades cardiovasculares(22). A pesar de ello, las tasas de mortalidad cardiovascular son inferiores a la de la mayor parte de los países europeos. La comparación con el resto de Europa muestra que los países del Oeste han seguido la misma pauta de descenso de la mortalidad cardiovascular que en España, con una disminución conjunta de alrededor de un 60% en mujeres y un 50% en varones. En tanto, en los países del Este la disminución no se produjo hasta la década de los noventa. En ese contexto, la mortalidad cardiovascular en España es comparativamente más baja que en la mayor parte de los países europeos, con una tasa bruta de 7.5 muertes por 10000 habitantes en 2011 (8.6 varones y 6.3 mujeres). Se da aquí la paradoja del sur de Europa: los países de esta zona tienen menor mortalidad por CI que los del norte, a pesar de un mayor consumo de grasas saturadas(23,24). Se ha relacionado generalmente con la dieta mediterránea, aunque estudios recientes plantean la hipótesis de la estabilidad de la placa aterosclerótica(25).

Aunque las tasas de mortalidad por CI han disminuido de manera continuada en los últimos 40 años, el número absoluto de muertes por CI aumentó de 1980 a 2000 y se redujo de forma constante desde entonces (Figura I.4.).

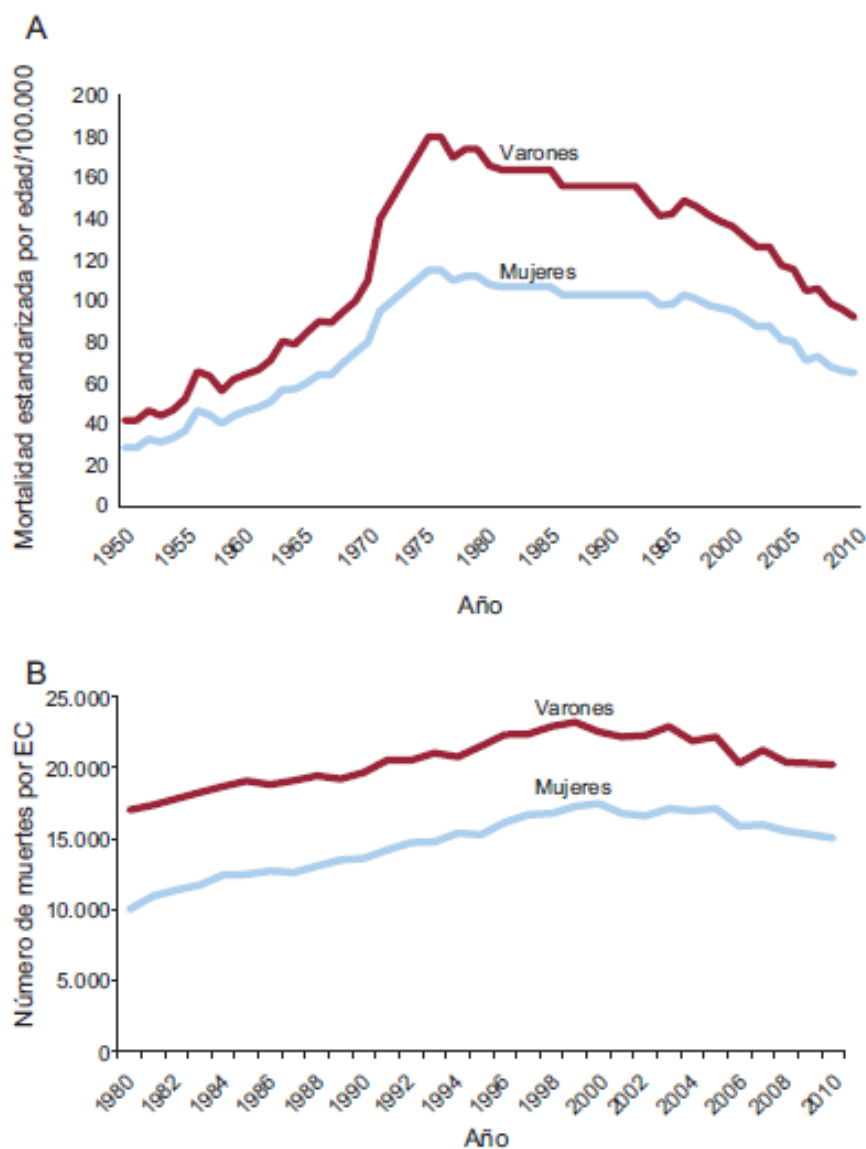


Figura I.4. Tendencia de la mortalidad por enfermedad coronaria en España. A: tasas estandarizadas de mortalidad por enfermedad coronaria en 1950-2010 según el sexo. B: número de muertes anuales por enfermedad coronaria en 1980-2010 según el sexo. EC: enfermedad coronaria. Tomado de Dégano et al (26).

El pronóstico de la cardiopatía isquémica variará considerablemente según estemos ante un paciente con cardiopatía isquémica estable o un SCA, y dentro de estos últimos, según sea un SCACEST o un SCASEST. En la población con cardiopatía isquémica estable el

pronóstico individual puede variar considerablemente dependiendo de las características clínicas, funcionales y anatómicas que se observen en la evaluación inicial. Así los resultados son peores para los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida e insuficiencia cardiaca, mayor número de arterias enfermas, una posición más proximal de las estenosis coronarias, mayor gravedad de las estenosis, isquemia más extensa, capacidad funcional más afectada, mayor edad, mayor número de factores de riesgo, frecuencia cardiaca alta en reposo y angina más grave. Esto ha quedado de manifiesto en el registro REACH(26), que incluyó a pacientes de riesgo muy alto, muchos con enfermedad arterial periférica o IAM previo y casi un 50% de diabéticos. En esta población la tasa de mortalidad anual fue del 3.8%, mientras que los pacientes con placas coronarias no obstructivas tuvieron una mortalidad anual del sólo el 0.68%. Respecto a la mortalidad en el SCA, según los datos del estudio DIOCLE(21) que incluyó pacientes de 44 hospitales españoles, la mortalidad hospitalaria fue del 4.1% (6.6% en SCACEST y 2.4% en el SCASEST), una cifra significativamente menor que la descrita en el último registro disponible, el MASCARA10(27) (2004-2005) donde fue de 5.7%. Este descenso en la mortalidad ha ido en paralelo al uso más frecuente de los tratamientos recomendados en las guías como la reperfusión, la revascularización y las medidas de prevención secundaria al alta, medidas todas que aumentaron respecto a registros previos.

Por lo que respecta a la morbilidad, las tasas de incidencia de infarto de miocardio en España se mantuvieron relativamente estables durante los últimos 20 años del pasado siglo, antes de las nuevas definiciones de infarto agudo de miocardio basadas en el uso de troponina y posteriormente del uso de la troponina ultrasensible. Las altas con diagnóstico de CI aumentaron de 31032 en 1977 a 152190 en 2004 (Figura I.5.), y luego se redujeron a 129944 en 2010. El aumento en el primer periodo probablemente se debió en parte a los cambios en la definición de IAM, el aumento de la población anciana con

una tasa de incidencia de SCA más alta que la de los grupos de edad más jóvenes, y la mejora de la supervivencia tras un evento coronario agudo, que aumenta el número de pacientes con enfermedad coronaria prevalente, conocidos por requerir posteriores reingresos(28,29).

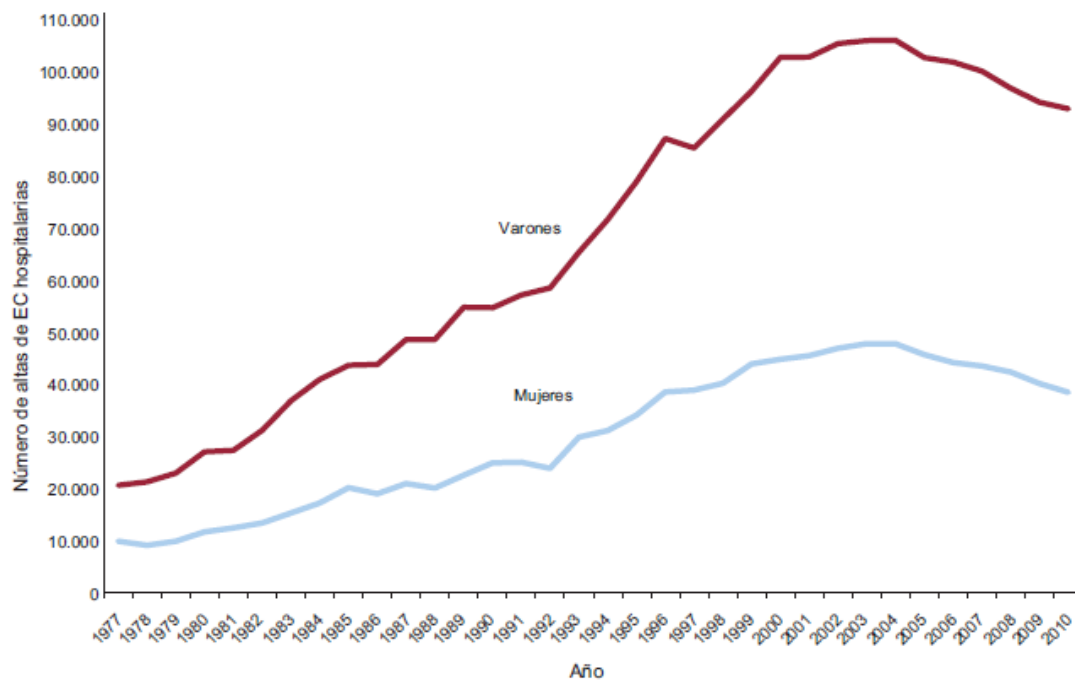


Figura I.5. Número de casos de enfermedad coronaria hospitalizados en 1977-2010 por sexo, según el Instituto Nacional de Estadística. Tomado de Dégano et al (26).

En los próximos 35-40 años (Figura I.6.), se estima que en España habrá un importante aumento de casos de SCA, cuando la población de edad ≥ 75 años alcance un 24% del total de la población española al llegar a 2049. Entre 2013 y 2049, los casos de SCA aumentarán un 69-116% en el grupo de edad avanzada, pasando de 28296 a 47920 en los varones y de 27651 a 59990 en las mujeres. Por otro lado, los casos en pacientes de 25-74 años aumentarán en un 6% en los varones y un 26% en las mujeres(28).

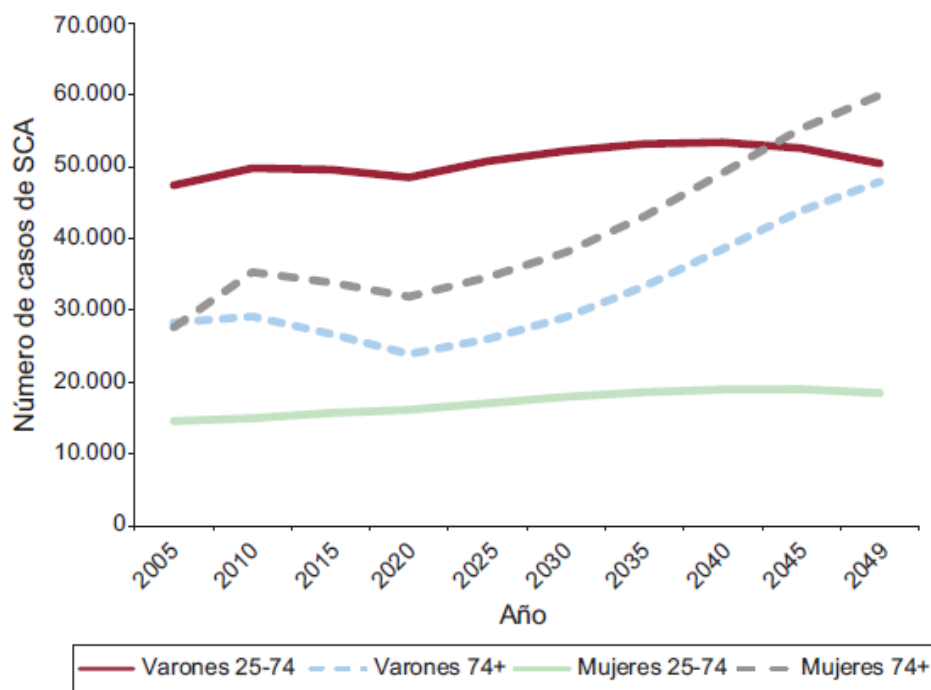


Figura I.6. Número de casos de SCA, tendencia de 2005 a 2049 por grupos de edad y sexo en la población española. Tomado de Dégano et al (26).

El aumento de los casos de SCA tendrá repercusiones drásticas en los costes económicos. Gran parte del coste asociado a los SCA se debe a las estancias en el hospital, sobre todo unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias, y la revascularización. Dado que las guías de práctica clínica recomiendan una estrategia invasiva temprana tanto para pacientes con SCACEST como para SCASEST, parece claro que los costes del SCA aumentarán en consecuencia. Además, el aumento de los casos de SCASEST comportará más estancias en el hospital y un mayor uso de recursos de asistencia sanitaria, ya que este trastorno causa recurrencias isquémicas y otras complicaciones(28).

3. SITUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN ANDALUCÍA

España ha sido considerada históricamente como una zona de bajo riesgo para enfermedades cardiovasculares, y ha mostrado, como hemos visto en el apartado anterior, unas tasas de mortalidad por debajo de los países del Este de Europa y de Estados Unidos. Dentro de España, Andalucía tiene las mayores tasas de mortalidad por enfermedad coronaria tanto en hombres como en mujeres, sobre todo en provincias occidentales(30,31). La mayor mortalidad cardiovascular en las regiones del sur de España ha sido denominada como “la paradoja andaluza” en un sentido opuesto a la internacionalmente conocida “paradoja francesa”. El término “paradoja andaluza” hace referencia a la discrepancia que supone que una región como Andalucía, paradigma de la cultura mediterránea tradicionalmente asociada a un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, presenta las cifras más altas de mortalidad por cardiopatía isquémica. Las causas de este fenómeno no están del todo claras aunque sí podemos decir que existen razones para pensar que este hecho no resulta tan paradójico como podría parecer a primera vista.

En cuanto a la tendencia, es conocido que la mortalidad por CI está descendiendo en España y en Andalucía. Sería lógico esperar que en Andalucía el descenso hubiera sido mayor que en el conjunto de España, ya que se partía de una mayor mortalidad, pero se ha comprobado que los porcentajes anuales de descenso de la mortalidad por CI en España son superiores a los de Andalucía, por lo que las desigualdades entre España y Andalucía han aumenado en vez de producirse una convergencia(32).

Los factores de riesgo establecidos para la CI, como hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo y diabetes mellitus son elevados en el conjunto de España pero especialmente en Andalucía, que junto con Extremadura y Canarias son las comunidades autónomas con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, según resultados

del estudio DARIOS publicado en 2011(33). Diversos estudios ponen de manifiesto que los hábitos dietéticos en Andalucía no son tan cardiosaludables como se pensaba pudiendo citar como ejemplo el estudio de Garcés et al.(34) en el que se encontró que los niños del sur de España consumían mayor cantidad de grasas saturadas y menos frutas y verduras en comparación con los niños de la meseta central y Galicia, o el estudio ENKID(35), diseñado con el objetivo de evaluar los hábitos dietéticos y el estado nutricional de la juventud española, que situó en las comunidades de Andalucía y Canarias las cifras más elevadas en prevalencia de obesidad y sobrepeso del país.

Además, diferentes estudios han demostrado que en España hay una variabilidad geográfica en la realización de técnicas diagnósticas y terapéuticas, tema que se ha puesto de manifiesto en los diferentes registros de actividad de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología. Durante el año 2011 se realizaron en Andalucía un total de 23648 procedimientos diagnósticos en Hemodinámica (Figura I.7.), cifra ligeramente superior a la presente en el registro previo de 2009 (n=23228). De ellos, 21027 fueron coronariografías lo que supone un 88.9% de la actividad diagnóstica, cifra superponible a la del registro andaluz del año 2009 (88.4%) y en la línea de los comunicado por el REHCI (Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista) del año 2011 (89.3%). Estos datos indicaban una estabilización o estancamiento en el número de procedimientos diagnósticos realizados en Andalucía (2537 CNG/millón de habitantes), situando a Andalucía en la decimoquinta posición de las comunidades autónomas, muy por debajo de la media nacional (3008 CNG/millón de habitantes)(36).

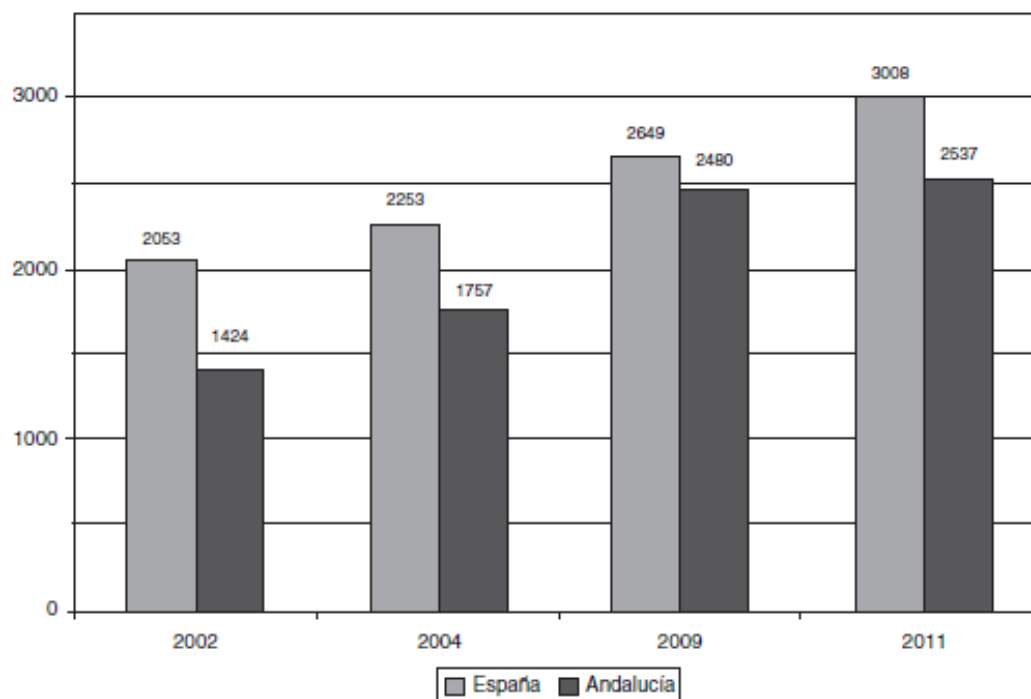


Figura I.7. Evolución histórica del número de coronariografías por millón de habitantes en España y en Andalucía hasta el año 2011. Tomado de Sánchez-González et al(37).

Respecto al intervencionismo coronario, durante el año 2011 se realizaron en Andalucía un total de 11342 intervenciones (Figura I.8.), lo que equivale a 1369 ICP/millón de habitantes. Estos datos sugirieron un crecimiento mínimo de la actividad con respecto al año 2009 (1350 ICP/millón de habitantes), y que situaban a la comunidad ligeramente por debajo de la media del REHCI con 1373 ICP/millón de habitantes(36).

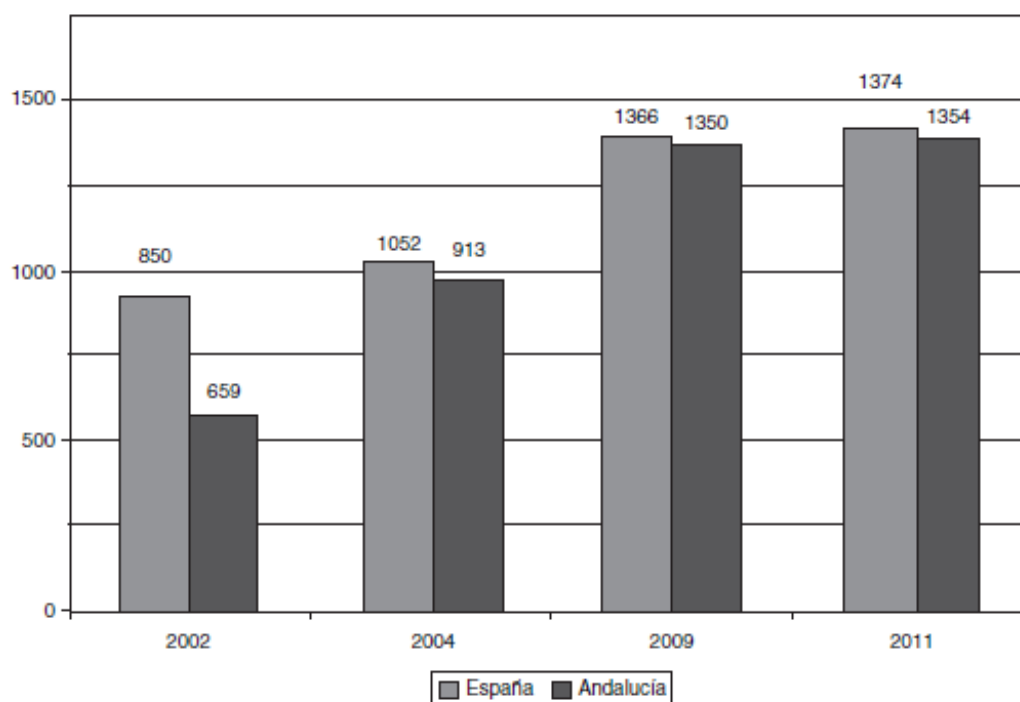


Figura I.8. Evolución histórica del número de ICP por millón de habitantes en España y en Andalucía. Tomado de Sánchez-González et al (37).

Según el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, en el año 2015 se realizaron 145836 estudios diagnósticos en nuestro país, de los cuales 128669 fueron coronariografías (88%). Como puede observarse en la Figura I.9, Andalucía ha experimentado en los últimos años un aumento en el número de procedimientos diagnósticos realizados, situándose ligeramente por encima de la media nacional y ocupando el noveno puesto en el año 2015. Dicho aumento también se ha observado en el número de ICP realizadas por millón de habitantes (Figura I.10.), situándose también por encima de la media nacional aunque lejana aún de las cifras de País Vasco o Cantabria que se encuentran en las primeras posiciones(37).



Figura I.9. Procedimientos diagnósticos totales por millón de habitantes en las diferentes comunidades. Tomado del Registro Nacional de Actividad en Cardiología Intervencionista 2015 (Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología) (38).

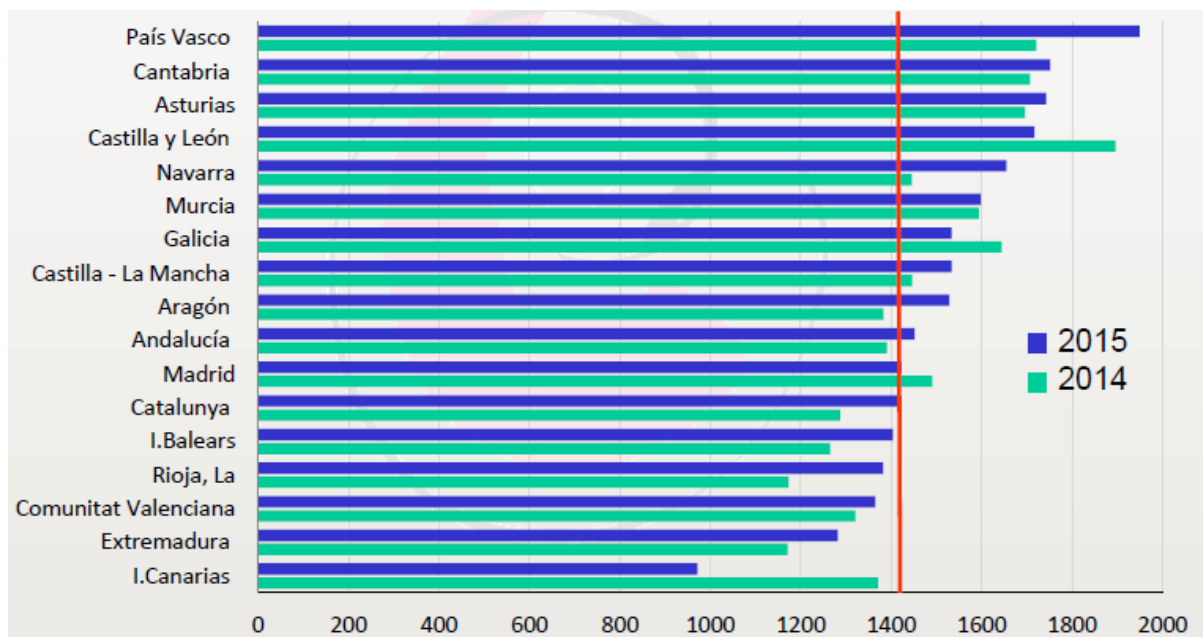


Figura I.10. ICP por millón de habitantes en las diferentes comunidades. Tomado del Registro Nacional de Actividad en Cardiología Intervencionista 2015 (Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología) (38).

Sin embargo, como se puede observar en la Figura I.11., en el contexto del infarto agudo de miocardio, aunque se han producido notables mejoras en los programas de coordinación, Andalucía sigue estando muy por debajo de la media de España en tasas de ICP primaria por cada millón de habitantes(37).

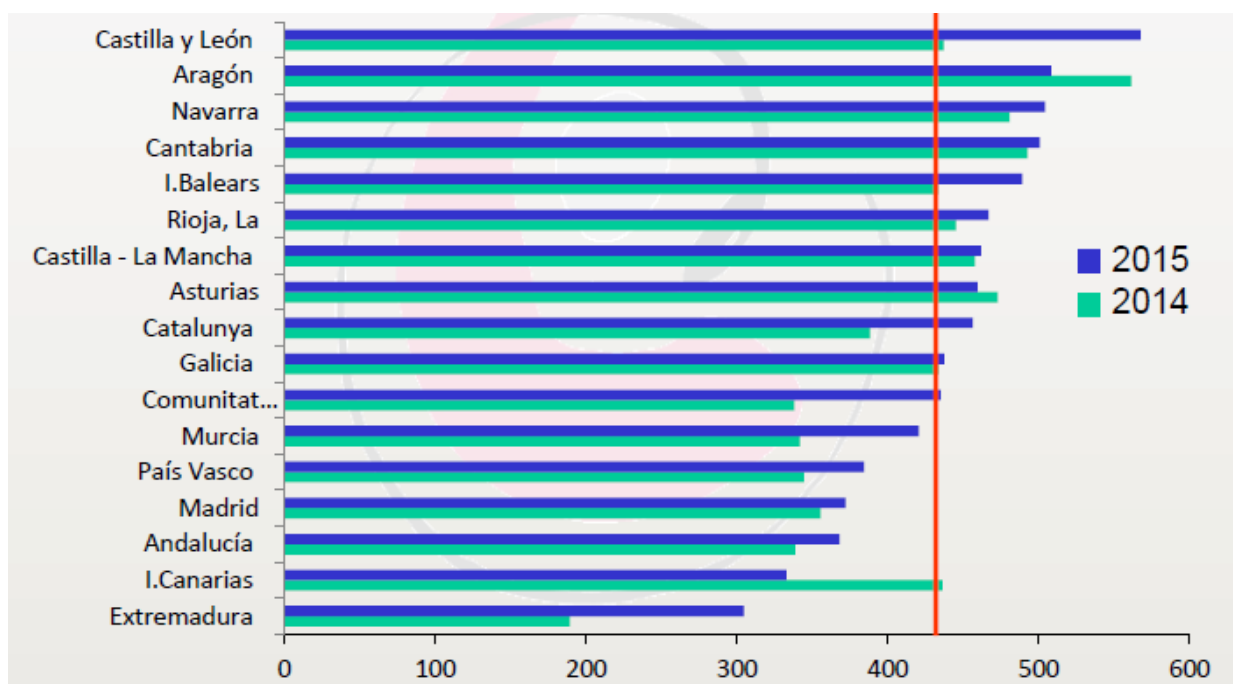


Figura I.11. ICP en el IAM por millón de habitantes en las diferentes comunidades.

Tomado del Registro Nacional de Actividad en Cardiología Intervencionista 2015

(Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología) (38).

Según un estudio, en los próximos años Andalucía será una de las regiones de España con mayor número de casos de síndrome coronario agudo, tanto de varones como de mujeres, principalmente en el grupo de población comprendido entre 25-74 años(28) lo que resalta la importancia de desarrollo de sistemas de prevención y mejoras en el tratamiento.

B. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Resulta innegable que los avances producidos en el tratamiento de la CI han contribuido de forma decisiva a la reducción de la letalidad de esta enfermedad que, como hemos visto, está tendiendo a transformarse en un proceso crónico con elevada prevalencia. Desde su comienzo, el objetivo principal en el tratamiento de la CI ha sido el de restablecer el desequilibrio existente entre la oferta y la demanda de flujo sanguíneo miocárdico. Durante muchos años las únicas formas de tratamiento disponibles para ello fueron los fármacos y las recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida. Sin embargo, a partir de los años 70, la revascularización coronaria, inicialmente quirúrgica y luego también percutánea, se fueron estableciendo como opciones terapéuticas.

Los objetivos del manejo de la CI son reducir los síntomas y mejorar el pronóstico. Esto engloba la modificación del estilo de vida (abandono de hábito tabáquico, control de la dieta, actividad física), el control de los factores de riesgo de enfermedad coronaria, el tratamiento farmacológico basado en la evidencia y la educación del paciente.

1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

1.1. Prevención de eventos

1.1.1. Antiagregantes

El tratamiento farmacológico de la CI ha evolucionado rápidamente y de forma paralela al conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. En la década de los 80, la demostración del papel fundamental de la trombosis como desencadenante del síndrome coronario agudo propició la realización de estudios con fármacos antiagregantes y anticoagulantes como el ácido acetilsalicílico y la heparina y continuando más adelante con el desarrollo de otros agentes como las tienopiridinas o las heparinas de bajo peso

molecular entre otros. Todos estos fármacos han ido incorporándose progresivamente en los protocolos de tratamiento a medida que han ido demostrando un perfil de eficacia y seguridad favorable.

Los fármacos antiagregantes reducen la agregación plaquetaria y pueden prevenir la formación de trombos coronarios. Por su favorable relación entre beneficios y riesgos en pacientes con cardiopatía isquémica estable y su bajo coste, el ácido acetilsalicílico a dosis bajas es el fármaco de elección en la mayoría de los casos y se puede considerar el clopidogrel para algunos pacientes. El ácido acetilsalicílico ha demostrado ser efectivo en la angina inestable; la incidencia de IM o muerte se redujo de manera concordante en ensayos clínicos realizados en la era previa a las ICP(38,39). Un metaanálisis de esos estudios indica que la administración de AAS se asocia con una reducción de las complicaciones vasculares mayores del 46%(40). En pacientes con cardiopatía isquémica estable se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas diarias con una indicación clase I nivel de evidencia A en las guías de práctica clínica de la ESC para la angina estable(41); así mismo se recomienda la administración de AAS a todo paciente sin contraindicaciones con SCASEST, con una dosis oral de carga de 150-300 mg y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento en las guías de práctica clínica de la ESC para el manejo de SCASEST (clase I, nivel de evidencia A)(42).

Los inhibidores del P2Y₁₂, incluidas las tienopiridinas, actúan como antagonistas del receptor P2Y₁₂ de adenosina difosfato (ADP) plaquetaria, por lo que inhiben la agregación plaquetaria. El clopidogrel se propone como tratamiento de segunda línea, particularmente para pacientes con enfermedad cardiovascular e intolerancia al AAS(41,43). El prasugrel y el ticagrelor son nuevos antagonistas del P2Y₁₂ con mayor poder de inhibición plaquetaria que clopidogrel. Estos dos fármacos, comparados con

clopidogrel, se asocian a una reducción significativa de los eventos cardiovasculares en pacientes con SCA, pero hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos para evaluar su beneficio en pacientes con cardiopatía isquémica estable. En pacientes con SCASEST, el régimen de doble antiagregación más utilizado tradicionalmente ha sido la combinación de AAS y clopidogrel reduciendo los eventos isquémicos recurrentes comparados con AAS sólo(44,45). Sin embargo, en estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos se han descrito una importante variabilidad interindividual en la respuesta de inhibición plaquetaria y un riesgo aumentado de complicaciones isquémicas y hemorrágicas en hipo o hiperrespondedores(46). Es por ello que surgen los nuevos antagonistas del P2Y₁₂ como prasugrel y ticagrelor. El prasugrel demostró en el estudio TRITON-TIMI 38 una reducción de eventos isquémicos, incluido la trombosis del stent, con un mayor riesgo de sangrado en comparación con clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a revascularización coronaria, sin variación significativa en la mortalidad(47). Respecto a pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST no sometidos a revascularización, el prasugrel no ha demostrado reducción de eventos con respecto a clopidogrel, observándose un porcentaje similar de sangrados(48). El ticagrelor en el estudio PLATO, se asignó aleatoriamente a pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto (programados para tratamiento conservador o invasivo) o IAMCEST a tratamiento con clopidogrel o ticagrelor. El tratamiento se prolongó durante 12 meses, con una duración media de exposición al fármaco de 9 meses. En el subgrupo de SCASEST el criterio primario de eficacia compuesto (muerte por causa cardiovascular, IAM o ictus) se redujo significativamente con ticagrelor comparado con clopidogrel, con reducción en muerte cardiovascular, y mortalidad por cualquier causa. Las diferencias en las tasas de complicaciones hemorrágicas también fueron similares entre el subgrupo de SCASEST y los resultados totales, con un riesgo aumentado de

hemorragias mayores definidas en el estudio PLATO no asociadas a CABG en el grupo de ticagrelor comparado con clopidogrel, pero sin diferencias en la incidencia de hemorragias mortales o potencialmente mortales. Los beneficios del ticagrelor frente al clopidogrel en el grupo de SCASEST fueron independientes de que la revascularización se realizara o no durante los primeros diez días tras la asignación de tratamiento aleatorizada(49–51). En las últimas guías de la ESC para el manejo de pacientes con SCASEST se recomienda utilizar ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg dos veces al día), si no existen contraindicaciones para todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado-alto, independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso para pretratados con clopidogrel y prasugrel (dosis de carga 60 mg y 10 mg/día) para pacientes que vayan a someterse a ICP si no hay contraindicaciones (clase I, nivel de evidencia B).

1.1.2. Hipolipemiantes

Los pacientes con CI confirmada se los considera de riesgo muy alto y se deben tratar con estatinas, de acuerdo con las recomendaciones de la guía ESC para el tratamiento de las dislipemias. Está recomendado iniciar o continuar con altas dosis de estatinas de forma precoz después del ingreso por SCA en pacientes sin contraindicación o historia de intolerancia independientemente de los niveles de cLDL iniciales. El objetivo de tratamiento en estos pacientes es cLDL <1.8 mmol/l o una reducción >50% cuando no se alcance el objetivo del tratamiento. Se aumentará la intensidad del tratamiento con estatinas de los pacientes que reciben dosis bajas o intermedias durante la presentación, si no tienen historia de intolerancia a dosis más altas. Cuando no se alcance el objetivo de niveles de cLDL, se podría considerar iniciar tratamiento con ezetimibe o añadir un inhibidor de PCSK9(52–54).

1.1.3. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se ha demostrado que los IECA reducen la mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardiaca en subgrupos de pacientes incluidos con SCA e insuficiencia cardiaca. Se aconseja la utilización de IECAS en pacientes con CI en presencia de hipertensión arterial, FEVI $\leq 40\%$, diabetes mellitus o insuficiencia renal. Sin embargo, no se ha demostrado en todos los estudios que el tratamiento con IECA reduzca la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, el IAM, ictus o insuficiencia cardiaca en pacientes con aterosclerosis y FEVI conservada, describiéndose además una gran variabilidad de respuesta al tratamiento con estos fármacos en los diferentes pacientes. El tratamiento con ARA-II puede ser una alternativa cuando el tratamiento con IECA no se tolere, aunque no hay datos de estudios clínicos que confirmen el efecto beneficioso de los ARA-II en la cardiopatía isquémica(41,55–61).

1.2. Tratamiento antiisquémico

1.2.1. Nitratos

Las formulaciones de nitroglicerina de acción rápida proporcionan alivio inmediato de los síntomas de angina una vez que ha comenzado el episodio o antes de que el posible síntoma ocurra, por inducción de vasodilatación arteriolar y venosa, por medio de su componente activo, el NO, y por la reducción de la precarga. Los nitratos de acción prolongada se utilizan en la profilaxis de la angina, pero no son eficaces de manera continua si se toman durante periodos largos sin intervalos libres de nitratos(41,62–64). Los nitratos intravenosos son más eficaces que los nitratos sublinguales para el alivio de los síntomas en pacientes con SCASEST.

1.2.2. Betabloqueantes

Los bloqueadores beta inhiben competitivamente los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica. La evidencia de los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta en los SCASEST se deriva de un metanálisis de 27 estudios realizados hace más de 25 años, que mostró que el tratamiento con bloqueadores beta se asoció a una reducción relativa del riesgo (RRR) del 13% en la mortalidad tras el infarto agudo de miocardio(65). Un metaanálisis posterior, mostró una RRR de la mortalidad intrahospitalaria del 8% asociada al tratamiento con bloqueadores beta(66). Por todo ello, los bloqueadores beta podrían tener un efecto protector en pacientes con cardiopatía isquémica estable, pero no hay evidencia definitiva de ensayos clínicos controlados con placebo. En el registro REACH se observó que en pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica, con IM previo conocido o con CI conocida sin IAM, el uso de betabloqueantes no se asoció a menor riesgo de eventos. En resumen, hay evidencia de los beneficios pronósticos del tratamiento con bloqueadores beta en pacientes con IAM o insuficiencia cardiaca. La extrapolación de estos datos indica que los bloqueadores beta pueden ser el tratamiento antianginoso de primera línea para pacientes con cardiopatía isquémica estable que no tengan contraindicaciones(41,42,67–71).

1.2.3. Calcioantagonistas

Los antagonistas del calcio actúan fundamentalmente mediante la vasodilatación y la reducción de la resistencia vascular periférica. Los calcioantagonistas son un grupo heterogéneo de fármacos que pueden clasificarse en dihidropiridínicos (DHP) y no dihidropiridínicos (no-DHP), cuya propiedad común es la inhibición selectiva del canal de calcio de tipo L que se abre en las células del músculo liso y en el miocardio. Fármacos

como el verapamilo, el diltiazem, el nifedipino y el amlodipino han demostrado ser eficaces en el tratamiento antiisquémico(41,72,73).

1.2.4. Otros fármacos antiisquémicos

La ivabradina es un reductor de la frecuencia cardiaca que inhibe selectivamente la corriente I_f del nódulo sinusal, por lo que disminuye la demanda miocárdica de oxígeno sin inotropismo negativo ni efectos en la tensión arterial. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su uso para el tratamiento de la angina estable crónica en pacientes con intolerancia a bloqueadores beta (o control inadecuado), con una frecuencia cardiaca >60 lpm (en ritmo sinusal). La adición de 7.5 mg de ivabradina dos veces al día al tratamiento con betabloqueantes ha demostrado que mejora la frecuencia cardiaca y los síntomas anginosos. La ivabradina es un agente antianginoso eficaz, sola o combinada con bloqueadores beta(41,74–76).

La ranolazina es un inhibidor selectivo de la corriente tardía de sodio que tiene propiedades antiisquémicas y metabólicas. Se ha observado que, a dosis diarias de 500-2000 mg, la ranolazina reduce la angina y aumenta la capacidad de ejercicio sin cambios en la frecuencia cardiaca o la presión arterial. En 2009, la EMA aprobó su uso como tratamiento adicional en la angina estable para pacientes con un control inadecuado o con intolerancia a fármacos de primera línea (bloqueadores beta o antagonistas del calcio)(77–79).

Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la angina estable son la trimetazidina, el nicorandil y la molsidomina.

2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Durante los últimos 25 años, la técnica principal que sustenta la cirugía de revascularización coronaria (CABG) es la que conecta una arteria mamaria interna (AMI) a la arteria descendente anterior, con el uso suplementario de injertos venosos. Esto surge a partir de una publicación fundamental de la Cleveland Clinic en 1986, en la que se mostraba que la conexión de una AMI a la descendente anterior mejoraba la supervivencia y reducía la futura incidencia de IAM, angina recurrente y necesidad de revascularización repetida(80). Paralelamente al tratamiento farmacológico y al tratamiento percutáneo, también esta técnica ha experimentado un refinamiento progresivo que ha conducido a la obtención de mejores resultados clínicos, como es el mayor uso de injertos arteriales o la técnicas mínimamente invasivas. Un avance a destacar es la posibilidad de llevar a cabo la cirugía sin circulación extracorpórea, un planteamiento atractivo si tenemos en cuenta que la circulación extracorpórea se relaciona con procesos inflamatorios sistémicos y complicaciones postoperatorias. Sin embargo, no están tan claras las ventajas de este tipo de cirugía por varias razones: 1) intervenir con el corazón latiendo supone un incremento en la dificultad técnica que podría comprometer la calidad de las anastomosis y en consecuencia la permeabilidad de los injertos, 2) el acceso a las caras lateral e inferior del corazón se encuentra con frecuencia limitados en este tipo de cirugía siendo más infrecuente que se logre la revascularización completa lo cual conlleva a implicaciones pronósticas(81,82).

Otro concepto en auge en los últimos años en la revascularización coronaria híbrida, que fue introducida ya a mitad de los años 90 en el tratamiento de la enfermedad multivaso. La estrategia híbrida incluye la utilización de la arteria mamaria interna para la revascularización de la descendente anterior, generalmente con un abordaje mínimamente invasivo, y la revascularización percutánea para las lesiones coronarias en otras arterias.

Este abordaje menos agresivo evita la esternotomía media, los efectos deletéreos de la circulación extracorporea y el clampaje aórtico, y podría estar indicado en pacientes de alto riesgo quirúrgico con enfermedad coronaria multivaso y SYNTAX score alto para la descendente anterior y bajo para el resto de lesiones, así como en situaciones límites para la CABG como importante calcificación de la aorta, disfunción de otros órganos, etc.(83–86).

3. TRATAMIENTO PERCUTÁNEO

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es la modalidad terapéutica que más rápidamente ha evolucionado en el campo de las enfermedades cardiovasculares, esto ha hecho que sus indicaciones se extiendan ampliamente en poco tiempo obligando a revisar con frecuencia las guías de actuación clínica.

La primera técnica empleada fue la angioplastia transluminal percutánea, realizada desde finales de los años 70. En los primeros estudios la tasa de éxito inicial estaba en torno al 85% con una frecuencia de oclusión del vaso de hasta el 8% y reestenosis en el seguimiento del 30-40%(87), resultado que hoy día no sería aceptable con los estándares actuales. El gran avance lo supuso la introducción en la práctica clínica del stent metálico convencional (BMS) en 1991. Este dispositivo permitía el sellado de la placa y de las posibles disecciones que se hubieran producido durante la dilatación con balón y, al mismo tiempo, creaba una amplia luz en el vaso tratado. Sin embargo, al ser un dispositivo metálico no estaba libre de complicaciones como la posible aparición de trombos en su interior que se llegó a observar hasta en un 7% de los casos(88). Esta circunstancia impulsó el desarrollo de nuevos regímenes antitrombóticos basados en la administración de ácido acetilsalicílico y tienopiridinas que redujeron drásticamente la

frecuencia de trombosis intrastent(89). A partir de entonces, el BMS fue consagrado como el dispositivo más eficaz en la ICP aunque quedaba por resolver el problema de la reestenosis que según las distintas series alcanzaba el 20-30%(90). La aportación más importante en la resolución de este problema vino en la década posterior a la introducción de los BMS y consistió en la aparición de los stents farmacoactivos (DES) que lograron reducir de forma muy importante la reestenosis intrastent y, según algunas series, también la incidencia de eventos clínicos(91,92).

En los últimos años surgen los DES de nueva generación que se caracterizan por tener una estructura metálica formada por filamentos más finos y liberar fármacos antiproliferativos (a base de limus) contenidos en polímeros permanentes, con mejor biocompatibilidad, en polímeros biodegradables o en superficies sin polímero. Los estudios han demostrado la superioridad de varios DES de nueva generación, comparados con modelos de primera generación, no sólo en eficacia, sino también en seguridad. Los DES de nueva generación han tratado de resolver el problema de la trombosis muy tardía del stent, y su seguridad es como mínimo comparable a la de los stents convencionales en el seguimiento a largo plazo(93–97).

El desarrollo de los stents liberadores de fármacos se basó en la teoría de que la administración continua de fármacos antiproliferativos como paclitaxel en la pared de la arteria coronaria reduciría la regeneración celular e inhibiría la reestenosis. Cuando se objetivó que la administración de una sola dosis de paclitaxel es suficiente para la inhibición de la reestenosis se pensó en la posibilidad de desarrollar balones recubiertos de fármacos (drug eluting balloons – DEB) para el tratamiento de diferentes entidades, entre las que se incluyen la reestenosis intrastent. Estudios aleatorizados, como el PACCOCATH I y II, PEPCAD y RIBS V, han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento de la reestenosis de stents convencionales con balón farmacoactivo en

comparación con stents farmacoactivos, aunque generalmente con una mayor necesidad de nueva revascularización en el seguimiento(98–102). En los últimos años se han publicado multitud de estudios comparativos entre DEB y DES en el tratamiento de la reestenosis sobre stents farmacoactivos, con resultados muy similares. Estos resultados positivos obtenidos sin el implante de stents adicionales permiten esperar que los DEB sean una opción interesante para pacientes con reestenosis tras implante de DES(102–108). Otras aplicaciones estudiadas hasta la fecha para los DEB son el tratamiento de lesiones coronarias en arterias de pequeño tamaño donde pueden ser una alternativa eficaz para los DES(109), o el tratamiento de ramas laterales en lesiones bifurcadas(110,111).

Con todas las mejoras y avances en el terreno del ICP se han ido ampliando las indicaciones abordándose cada vez lesiones más complejas, pacientes de mayor riesgo y enfermedades coronarias más extensas. El desarrollo ha sido tal que actualmente el ICP permite tratar con éxito a la gran mayoría de pacientes con enfermedad coronaria.

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO VS. REVASCULARIZACIÓN

Los primeros estudios que compararon el tratamiento médico con la revascularización coronaria lo hicieron con la modalidad de CABG. Estos estudios son el *Veterans Administrations study of patients with chronic stable angina* (VA)(112), el *European Coronary Surgery Study* (ECSS)(113) y el *Coronary Artery Surgery Study* (CASS)(114). Con los datos de los pacientes participantes en estos estudios y en otros menores se elaboró un metaanálisis donde el grupo de CABG tuvo significativamente una menor mortalidad que el grupo de tratamiento médico a 5 años (10.2 vs 15.8%, OR 0.61, $p=0.0001$), a 7 años (15.8 vs 21.7%, OR 0.68, $p<0.001$) y a 10 años (26.4% vs 30.5%, OR 0.83, $p=0.03$). También se encontró superioridad en el alivio sintomático

constatándose una mayor desaparición de los síntomas anginosos a medio plazo en el grupo quirúrgico. En el análisis de subgrupos se identificaron una serie de criterios que permitían predecir un beneficio más sustancial con CABG. Estos criterios son: 1) enfermedad del tronco común izquierdo, 2) enfermedad multivaso incluyendo la afectación proximal de la descendente anterior, o 3) la existencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo(115).

Uno de los primeros estudios comparando la revascularización percutánea con el tratamiento médico fue el RITA-2 que evaluó a 1108 pacientes con angina y enfermedad coronaria distribuidos aleatoriamente a angioplastia coronaria simple (ACTP) o a tratamiento médico, con una media de seguimiento de siete años. El end-point primario, muerte e IAM no fatal ocurrió en 73 pacientes (14.5%) sometidos a ACTP y en 63 pacientes (12.3%) en el grupo de tratamiento médico ($p=0.21$), con una mayor incidencia de eventos en los primeros meses en el grupo de ACTP en relación a eventos durante el procedimiento. La prevalencia de angina se redujo en ambos grupos de tratamiento durante los 5 años de seguimiento, aunque esta mejoría fue mucho más rápida en el grupo de ACTP. A los tres meses de seguimiento, el 19.4% de pacientes con ACTP y el 35.9% de los pacientes del grupo de tratamiento médico tenían angina en grado funcional 2 o superior (diferencia 16.5%). A los 5 años de seguimiento la prevalencia de angina en grado 2 o superior en el grupo ACTP era del 15% mientras que en el grupo de tratamiento médico era del 21.4% (diferencia 6.4%). En ambos grupos de tratamiento, la tasa de reintervenciones (ACTP y/o CABG) fue mucho mayor en el primer año de seguimiento. En el grupo ACTP fue 14.9% de pacientes en el primer año, 3.8% en el segundo año y un promedio de 2.3% por año entre en tercer y octavo año, mientras que en el grupo de tratamiento médico fue de 15% en el primer año, 6.4% en el segundo año y un promedio de 3.6% por año entre en tercer y octavo año(116).

Uno de los estudios más actuales y de mayor trascendencia que compara ambas estrategias es el estudio COURAGE, que incluyó un total de 2287 pacientes entre 1999 y 2004 pertenecientes a 50 centros de Estados Unidos y Canadá. De estos pacientes, 1149 fueron aleatorizados a ICP más tratamiento médico y 1138 a tratamiento médico únicamente. Con un seguimiento medio de 4.6 años, la tasa de eventos primarios (muerte e IAM no fatal) fue del 19% en el grupo de ICP y del 18.5% en el grupo de tratamiento médico (HR para el grupo ICP 1.05, IC 95%, 0.87-1.27, $p=0.62$). No hubo diferencias significativas entre el grupo ICP y el grupo de tratamiento médico en el compuesto de muerte, infarto de miocardio y ACV (20% vs 19.5%, HR 1.05, IC 95%, 0.87-1.27, $p=0.62$), hospitalización por SCA (12.4% vs 11.8%, HR 1.07, IC 95%, 0.84-1.37, $p=0.56$) o infarto de miocardio (13.2% vs 12.3%, HR 1.13, IC 95%, 0.89-1.43, $p=0.33$). A 4.6 años de seguimiento, el 21.1% de los pacientes del grupo ICP necesitaron una revascularización adicional, comparado con el 32.6% de los pacientes en el grupo de tratamiento médico (HR 0.60, IC 95%, 0.51-0.71, $p<0.001$). Hubo una reducción importante de la prevalencia de angina en ambos grupos durante el seguimiento, con un 52.3% de pacientes libre de angina en el grupo ICP respecto a un 49.0% en el grupo de tratamiento médico (117).

En el estudio BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*) se incluyeron 2368 pacientes con diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica estable, que se asignaron al azar a revascularización quirúrgica o percutánea (a criterio del médico que trataba al paciente) más terapia médica intensiva o sólo a terapia médica intensiva. La supervivencia a los 5 años fue del 88.3% en el grupo revascularizado y del 87.8% en el grupo tratado médicamente, una diferencia que no alcanzó la significación estadística ($p=0.97$). La tasa de eventos cardiovasculares mayores tampoco difirió significativamente entre ambos grupos. La tasa de infarto no fatal fue significativamente

menor en el grupo sometido a revascularización quirúrgica (22.4% vs 30.5%, $p=0.01$)(118,119).

El estudio MASS-II aleatorizó a 611 pacientes con angina estable, enfermedad coronaria multivaso y función ventricular conservada a tratamiento médico, cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria simple (ACTP); el objetivo primario fue la mortalidad, IAM o angina refractaria que precisa revascularización. A los 10 años, la tasa de supervivencia fue del 74.9% con CABG, 75.1% con ACTP y 69% con tratamiento médico ($p=0.089$); la tasa de IAM 10.3% con CABG, 13.3% con ACTP y 20.7% con tratamiento médico ($p<0.01$); la tasa de nuevas revascularizaciones de 7.4% con CABG, 41.9% con ACTP y 39.4% con tratamiento médico ($p<0.001$). Comparando el tratamiento médico frente a CABG se obtuvo más eventos en el primero, así como al comparar la ACTP frente a la CABG también hubo más eventos en el grupo asignado a ACTP. La tasa de pacientes libres de angina a los 10 años fue del 64% con CABG, 59% con ACTP y 43% con tratamiento médico ($p<0.001$). Por lo tanto en este estudio se concluye que no hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre los tres grupos, pero que los pacientes asignados a tratamiento médico presentaban más episodios anginosos que los del grupo de revascularización; la ACTP conllevaba más revascularizaciones por angina e incidencia de IAM frente a la CABG y ésta disminuía la incidencia de IAM, nueva revascularización y muerte cardíaca respecto a tratamiento médico(120).

En el estudio FAME-2 se reclutaron pacientes con enfermedad coronaria estable de 1, 2 o 3 vasos, candidatos por su anatomía angiográfica coronaria a intervencionismo coronario percutáneo. El investigador decidía qué estenosis coronarias podrían requerir ICP en base a los datos clínicos y angiográficos. A continuación se realizaba una guía de presión y se determinaba el FFR. Los pacientes con al menos una estenosis coronaria con

FFR inferior a 0.80 fueron randomizados a tratamiento médico óptimo y a revascularización percutánea combinada con tratamiento médico óptimo. Los pacientes con estenosis coronarias con FFR superior a 0.80 fueron incluidos en un registro paralelo. El evento principal de estudio fue un combinado de muerte, infarto de miocardio y hospitalización para revascularización urgente en los dos primeros años. El estudio fue interrumpido prematuramente en enero de 2012 tras la aleatorización de 888 pacientes por detectarse diferencias estadísticamente significativas a favor de ICP frente al tratamiento médico (4.3% vs 12.7%, HR 0.32, IC 95%, 0.19-0.53). No hubo diferencias en cuanto a muerte o infarto de miocardio, por lo que esta diferencia se debió fundamentalmente a la reducción de revascularizaciones urgentes (1.6% vs 11.1%, HR 0.13, IC 95%, 0.19-0.53). Del análisis de subgrupos se desprende que los pacientes que más se benefician son aquellos más sintomáticos (clase funcional III-IV CCS) o aquellos con lesiones más severas desde el punto de vista funcional (FFR<0.65)(121).

En resumen, parece claro que el tratamiento revascularizador es mejor en pacientes con angina estable para disminuir las revascularizaciones urgentes y mejorar síntomas pero no hay datos que demuestren una clara disminución de la mortalidad frente al tratamiento médico. Con los avances realizados en los últimos años, podemos decir que el tratamiento médico sería una buena estrategia inicial en pacientes con cardiopatía isquémica estable y, en caso de persistencia de síntomas o alto riesgo de isquemia decidir la revascularización percutánea o quirúrgica teniendo siempre en cuenta que éstas mejoran los síntomas pero no hay diferencias en mortalidad y sin olvidar nunca que el tratamiento médico es complementario a la revascularización(41).

5. REVASCULARIZACIÓN COMPLETA VS. REVASCULARIZACIÓN INCOMPLETA

El efecto de la revascularización completa (RC) en pacientes con enfermedad multivaso ha sido analizado en múltiples estudios. Los datos sugieren que se alcanza mayor porcentaje de RC en pacientes que son sometidos a CABG que en pacientes en los que se realiza ICP. Teóricamente, la RC debería garantizar una mayor protección del miocardio. Aunque existen muchos estudios que analizan los resultados de los pacientes que son sometidos a RC o revascularización incompleta (RI), tanto en la angina estable como en el síndrome coronario agudo, los datos aún son contradictorios.

El principal problema a la hora de comparar los resultados de pacientes con RC o RI comienza en la falta de una definición universal del propio término de “revascularización completa”. Hay considerables diferencias entre una RC anatómica y una RC funcional, por lo que los resultados de los diferentes estudios no son comparables. En muchos estudios, la RC es definida de forma anatómica debido a la falta de datos sobre la viabilidad miocárdica. Para mejorar las futuras comparaciones, Zimarino et al. propusieron una definición de tres tipos de revascularización: 1) RC anatómica, definida como el tratamiento de todas las lesiones coronarias en segmentos de >1.5 mm de diámetro y $\geq 50\%$ de estenosis; 2) revascularización anatómica incompleta pero funcionalmente adecuada (revascularización incompleta anatómica o revascularización completa funcional), definida como el tratamiento de las estenosis $\geq 50\%$ de diámetro que irrigan miocardio viable; y 3) revascularización funcional incompleta, definida como la incapacidad de tratar todos los segmentos coronarios que irrigan miocardio viable y que tienen al menos $\geq 50\%$ de estenosis(122).

Existen multitud de variables que pueden estar relacionadas con la RC o RI para un determinado paciente. Por ejemplo la presentación clínica o la presencia de inestabilidad

hemodinámica en el momento del procedimiento puede tener un impacto importante tanto en la CABG como en la ICP. Características clínicas como la mayor edad, comorbilidades, y el desarrollo de complicaciones durante el procedimiento también influyen en gran medida. Generalmente, los pacientes más graves con múltiples comorbilidades presentan mayor porcentaje de RI. Además, las diferencias anatómicas como la presencia de oclusiones crónicas (probablemente la razón más importante para la RI con ICP), enfermedad de vasos pequeños, la afectación difusa, la viabilidad miocárdica, pueden influir también en la extensión de la revascularización(123).

Los primeros estudios que analizaron los resultados entre RC o RI, se centraron en pacientes sometidos a CABG. Algunos de estos estudios se recogen en la Tabla I.1.:

Tabla I.1. Resumen de los principales estudios sobre revascularización completa frente a revascularización incompleta en CABG.

Estudio	Periodo (años)	Número de pacientes/seg uimiento	Revascularización completa (definición)	Beneficios de RC versus RI
CASS(114)	1974-1979	3372 con enfermedad de tres vasos/4.9 años	≥ 3 arterias bypassadas	Sólo en GF III/IV (CSS) en particular con FEVI <35%
Emory et al.(124)	1978-1981	1238 con enfermedad de tres vasos/5 años	≥ 3 arterias bypassadas	Pequeña diferencia en supervivencia (88.5% vs 83.5%), libre de angina significativamente mayor
BARI, Vander Salm(125)	1988-1991	1507/7 años	Múltiple	Ninguna; múltiples injertos diferentes a la descendente anterior pueden aumentar el riesgo
Kleisli(82)	1998-2000	1034/5 años	Injerto a cada arteria coronaria principal con estenosis >50%	Beneficio en supervivencia de RC sobre RI
Rastan(126)	2000-2007	936/1 y 5 años	RC razonable (AMI a DA)	Sin diferencias
Mohr(127)	2005-2007	1541/2 años	Injerto en todas las lesiones $\geq 50\%$ con un diámetro >1.5mm	RI (debido a necesidad de nueva revascularización) como predictor de evento adverso a 2 años
ARTS I(128)	1997-1998	1143/1 año	Todas las lesiones con $\geq 50\%$ de estenosis	ICP-RI menor supervivencia libre de eventos (sólo con inclusión de revascularización repetida)
ARTS II(129)		567/5 años	Todas las lesiones con $\geq 50\%$ de estenosis en vasos >1.5mm	ICP-RI mayor tasa de eventos en el tercil de SYNTAX score más alto
Kim et al(130)	2003-2005	1914/5 años	Múltiple	Sin claro beneficio de RC, ligera tendencia a mayor compuesto de muerte, IM, ACV y revascularización en paciente multivaso con ICP-RI

Emory et al. mostraron que la supervivencia a 5 años era significativamente mayor en pacientes con RC (88.5%) que aquellos con RI (83.5%). Además, mayor número de

pacientes se encontraban libres de angina tras RC (70%) que tras RI (58%)(124). De forma similar, Kleisli et al. demostraron que la RC se asociaba con mejor supervivencia (5 años, tasa de supervivencia 82.4% versus 52.6%), limitado por diferencias basales entre los dos grupos a favor de los pacientes sometidos a RC, y a la falta de ajuste en el análisis de supervivencia(82). Finalmente, un subestudio más reciente del estudio SYNTAX demostró, tras el análisis multivariante, que la RI y no la complejidad de la anatomía coronaria era un factor independiente de eventos adversos a 2 años ($p=0.002$). La diferencia, sin embargo, se debió principalmente a la necesidad de nueva revascularización y no a la supervivencia(127).

En contraste, muchos estudios no han conseguido demostrar el beneficio de la RC sobre la RI en pacientes multivaso sometidos a CABG. En un estudio retrospectivo, usando los datos del registro CASS, Bell et al. mostraron que en pacientes estables (grado funcional I-II de la CCS) el número de vasos bypassados no influía en la supervivencia libre de eventos. En pacientes con síntomas severos (grado funcional III-IV de CCS), sin embargo, bypassar ≥ 3 arterias mejoraba la supervivencia, especialmente en pacientes con FEVI $< 35\%$ (131). Resultados similares se encontraron en el estudio BARI. Vander Salm et al. concluyeron tras 7 años de seguimiento, que el implante de ≥ 1 injerto venoso a cualquier otra arteria diferente a la descendente anterior no parecía tener valor en la supervivencia. Más datos que soportan la no inferioridad de la RI fue más recientemente publicado por Rastan et al. En este análisis de 936 pacientes sometidos a RI razonable (arteria mamaria interna izquierda a descendente anterior sin utilizar injertos en otros territorios) no mostró diferencias en la mortalidad hospitalaria (3.3% RC versus 3.2% RI), o en supervivencia a 1 año (93.1% RC versus 93.6% RI) y 5 años (82.2% RC versus 80.9% RI)(126).

Algunos estudios comparan las CABG y la ICP en cuanto a RC. El ARTS I y II no muestran diferencias significativas entre la RC y RI (para CABG e ICP) en cuanto a muerte, IAM o ACV a 1 y 5 años, sin embargo la necesidad de nueva revascularización fue significativamente mayor en el grupo de RI de ICP para ambos estudios(128,129). En un estudio reciente, Kim et al. analizaron 1914 pacientes consecutivos con enfermedad multivaso sometidos a ICP con implante de DES o a CABG. Tras 5 años de seguimiento, los autores no encontraron diferencias significativas en los resultados tras RC y RI para ICP y CABG, excepto en pacientes con RI multivaso (≥ 2 arterias enfermas no revascularizadas)(130). En un análisis post hoc del MASS II se analizó la tasa de eventos de pacientes sometidos a RC y RI tanto en ICP como en CABG. El 57.4% de los pacientes alcanzaron RC, 63.8% en el grupo CABG y 36.2% en el grupo ICP ($p=0.001$). Tras 10 años de seguimiento, la supervivencia libre de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de RC (90.6% versus 84.4%, $p=0.04$)(132).

El impacto de la RC percutánea también ha sido investigada en los últimos 20 años. En este periodo de tiempo, las técnicas de revascularización percutánea han evolucionado rápidamente, desde los procedimientos de ACTP simple hasta la ICP con DES de última generación, pasando por la mejora y la aparición de nuevos antiagregantes y anticoagulantes. Los principales estudios se recogen en la Tabla I.2.:

Tabla I.2. Resumen de los principales estudios sobre revascularización completa frente a revascularización incompleta en ICP.

Estudio	Periodo (años)	Número de pacientes/seguimiento	Revascularización completa (definición)	Beneficios de RC versus RI
NHLBI PTCA(133)	1985-1986	757/9 años	Estenosis residuales <50%	RC reduce la tasa de necesidad de CABG
Bell et al(134)	1979-1988	867/26 meses	Dilatación de estenosis $\geq 70\%$	No diferencias
BARI, Kip et al(135)	1988-1991	2047/5 años	Todas las lesiones clínicamente relevantes	RC reduce la necesidad de CABG
NYS(136)	1997-2000	21945/ 3 años	Todas las lesiones $\geq 50\%$ en arterias mayores	RI aumenta la mortalidad (diferencias clínicas ligeramente favorables en el grupo de RC)
APPROACH(137)	1995-2001	1956/3 años	Funcional (índice Duke <2)	RC reduce la necesidad de CABG, no efecto en supervivencia
Lehmann et al(138)	2000-2008	679/2.5 años	Tres definiciones diferentes	RC de todos los segmentos como predictor de supervivencia (pacientes con RI más comorbilidades)
Généreux et al(139)	2003-2005	2686/1 año	SYNTAX score residual=0	SYNTAX score residual >8 se asoció con peor pronóstico

Varios estudios antiguos, antes de la introducción de los BMS, no mostraron un claro beneficio en cuanto a supervivencia de la RC sobre la RI en pacientes sometidos a tratamiento percutáneo. Bourassa et al. investigaron los resultados a largo plazo de 757 pacientes del “*National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Registry*”, 83% de los cuales tuvieron RI. La tasa de CABG de urgencia fue mayor en el grupo de RI, aunque los datos a 9 años no muestran una diferencia significativa en cuanto a muerte, IAM, angina recurrente o necesidad de revascularización repetida(133). Datos de la Clínica Mayo en la era de ACTP simple, muestran que la RC sólo era alcanzada en el 41% de los pacientes. Tras 26 meses de seguimiento, la incidencia de muerte, IM, necesidad de CABG y la angina

severa eran similar en el grupo de RC y en el grupo de RI(134). Sobre 2047 pacientes del estudio BARI, Kip et al. mostraron a pesar de un más desfavorable perfil clínico del grupo de RI, que una estrategia de RI pre-ACTP o RI debido a fallo en la RC no se relacionó con la muerte de causa cardíaca a 5 años y tampoco a muerte o IM(135).

Datos del *New York State Registry* durante la era de BMS soportan el concepto de RC al demostrar que la mortalidad se incrementaba en un 15% cuando la revascularización era incompleta. Los análisis de subgrupos demuestran que la existencia de una oclusión crónica o más de 2 arterias sin revascularizar aumenta la mortalidad en gran medida(136).

Los investigadores del APPROACH reportaron que eran predictores independientes de RI la presencia de una oclusión crónica, un índice de Duke alto, la edad >65 años y la insuficiencia renal. Después de ajustar según las características basales, la revascularización completa con ICP se asoció con una reducción de necesidad de CABG en el seguimiento pero no con la ICP repetida y sólo a una ligera tendencia hacia una mejor supervivencia(137).

Más recientemente, Lehmann et al. demostraron que la RC se asoció con una supervivencia del 50% aproximadamente sobre la RI. Cuando fueron excluidos los pacientes con IAMCEST sin embargo, no hubo diferencias significativas(138).

En un metaanálisis Bangalore et al. de 26 estudios y un total de 46260 pacientes, hubo una tendencia favorable hacia la RC. La RC se asoció con un 35% de menor riesgo de muerte de cualquier causa, mortalidad cardíaca, IAM no fatal y necesidad de CABG comparado con pacientes con RI. La RC se asoció además con un 31% menos de angina sin diferencias con necesidad de ICP repetida(140).

Rosner et al. publicaron que la tasa de eventos se incrementaba en los pacientes con RI, definiendo RI como aquellas lesiones con estenosis $\geq 50\%$ de diámetro, asociándose con

mayor tasa de IAM al año (12% versus 8.2%, $p=0.0007$) y revascularización (15.7% versus 10.2%, $p<0.0001$) con una tendencia hacia un aumento de la mortalidad (3.1% versus 2.2%, $p=0.13$). Tras análisis multivariante, la RI fue predictor de eventos adversos mayores tras 1 año de seguimiento (HR 1.36, IC 95%, 1.12-1.64, $p=0.002$)(141).

Más recientemente, Généreux et al. cuantificaron el grado de revascularización incompleta con el cálculo del SYNTAX score residual, definiendo la revascularización completa como aquella con SYNTAX score residual de 0, en pacientes sometidos a ICP en SCA de moderado/alto riesgo, demostrando un peor pronóstico a 30 días y a 1 año para pacientes con SYNTAX score residual >8 (139).

En conclusión, en los pacientes con enfermedad multivaso, oclusiones crónicas o disfunción ventricular con evidencia de miocardio viable, hay un aparente mayor beneficio con RC tras ICP pero con la advertencia de que en la mayoría de estos estudios las variables clínicas eran más favorables en el grupo de RC. Además, sólo el 50% de los pacientes aproximadamente pudieron ser completamente revascularizados principalmente debido a la presencia de oclusiones crónicas. Las diferencias actuales en supervivencia son pequeñas y el mayor beneficio se basa en la necesidad de nueva revascularización, principalmente en la era de DES.

6. REVASCULARIZACIÓN CORONARIA GUIADA POR FFR

La presencia de isquemia miocárdica es un factor de riesgo importante para posibles eventos adversos. La revascularización de una estenosis coronaria que produce isquemia puede mejorar el estado funcional del paciente y los resultados, pero tratar aquellas lesiones que no producen isquemia no parece tener beneficios. En muchas ocasiones, se derivan pacientes para realización de coronariografía sin pruebas de isquemia previa, sin

embargo, principalmente en casos de enfermedad multivaso, es difícil determinar cuales son las lesiones que producen isquemia. Además, la angiografía a menudo infraestima o sobreestima la severidad de las lesiones coronarias(142).

La reserva fraccional de flujo (FFR) es un índice de significación fisiológica de una estenosis coronaria definida como el ratio entre el máximo flujo a través de una lesión coronaria y el máximo flujo normal. Los resultados del estudio *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME) mostró que hubo un 5.1% de supervivencia libre de eventos (muerte, IAM no fatal, revascularización repetida) en el grupo de ICP guiada por FFR en comparación a la ICP guiada por angiografía a 1 año (18.3% versus 13.2%, $p=0.02$)(143). En el estudio FAME 2, un total de 888 pacientes con al menos una estenosis coronaria con $FFR \leq 0.80$ fueron aleatorizados a ICP más tratamiento médico o tratamiento médico sólo. A 2 años, la tasa de eventos (muerte de cualquier causa, IAM o revascularización urgente) fue de 8.1% en el grupo de ICP y 19.5% en el grupo de tratamiento médico ($p<0.001$)(144). Estos estudios demuestran la importancia del análisis de la repercusión funcional a la hora de decidir la revascularización de una determinada lesión coronaria.

C. EVIDENCIAS DE TRATAMIENTO SOBRE RAMAS SECUNDARIAS

1. ANATOMÍA CORONARIA

El tronco coronario izquierdo nace en la porción superior del seno aórtico izquierdo, justo por debajo de la cresta senotubular de la aorta, lo que define el borde que separa el seno izquierdo de Valsalva de la porción lisa (tubular) de la aorta(145). El tronco coronario izquierdo tiene 3-6 mm de diámetro y puede tener hasta 10-15 mm de longitud. Discurre por debajo de la región de salida del ventrículo derecho y suele bifurcarse en la arteria descendente anterior y la arteria circunfleja. En algunas ocasiones no existe tronco coronario izquierdo y hay un orificio separado para las arterias descendente anterior y circunfleja(146).

La descendente anterior discurre a lo largo de la superficie miocárdica del surco interventricular anterior hacia la punta del corazón. Las principales ramas de la descendente anterior son las ramas septales y diagonales. Las ramas septales surgen de la descendente anterior con ángulos de alrededor de 90° y pasan hacia el interior del tabique interventricular, con un tamaño, número y distribución variables. En algunos casos hay una primera rama septal grande que se orienta en sentido vertical y se divide en varias ramas secundarias que se ramifican a través del tabique. En otros casos hay una rama septal primera grande en dirección más horizontal que pasa paralela a la propia descendente anterior dentro del miocardio. En otros casos hay varias ramas septales con un tamaño similar. Estas ramas septales interconectan con ramas septales similares que pasan hacia arriba desde la rama descendente posterior de la coronaria derecha. El tabique interventricular es la región más vascularizada del corazón(147).

Las ramas diagonales de la descendente anterior pasan sobre la cara anterolateral del corazón. Aunque casi todos los pacientes tienen una sola descendente anterior en el surco interventricular anterior, existe una amplia variabilidad en el número y el tamaño de la

ramas diagonales. La mayoría de los pacientes (90%) tienen de una a tres ramas diagonales, y puede sospecharse una oclusión aterosclerótica adquirida de las ramas diagonales si no se ve ninguna, sobre todo si hay anomalías inexplicadas de la contracción en la región anterolateral del ventrículo izquierdo. La visualización por angiografía del origen de las arterias diagonales requiere a menudo proyecciones en oblicua anterior izquierda muy anguladas (50° a 60°) y proyecciones craneales anguladas (20° a 40°)(146).

En algunos pacientes, el tronco coronario izquierdo se trifurca en la descendente anterior, la circunfleja y la rama intermedia o bisectriz. Cuando está presente, en aproximadamente el 37% de los casos, la rama intermedia nace entre la descendente anterior y la circunfleja(148). Este vaso es análogo a una rama diagonal o una rama marginal obtusa, dependiendo de su trayecto anterior o posterior a lo largo de la cara lateral del ventrículo izquierdo. En la mayoría de los pacientes (80%), la descendente anterior discurre alrededor de la punta del ventrículo izquierdo y se termina a lo largo de la cara diafragmática del ventrículo izquierdo. En el resto de los pacientes, la descendente anterior no alcanza la superficie diafragmática y en cambio termina a nivel de la punta del corazón o proximal a ella. En esta circunstancia, la rama descendente posterior de la coronaria derecha o de la circunfleja es mayor y más larga de lo habitual e irriga la porción apical del ventrículo(146–149).

Las mejores proyecciones angiográficas para visualizar el trayecto de la descendente anterior son la oblicua anterior izquierda angulada en sentido craneal, la anteroposterior y la oblicua anterior derecha. La proyección craneal en oblicua anterior izquierda muestra la posición media de la descendente anterior y separa las ramas septales y diagonales. La proyección craneal en oblicua anterior derecha muestra los segmentos proximal, medio y distal de la descendente anterior y permite separar las ramas diagonales por arriba y las ramas septales hacia abajo. La proyección anteroposterior que requiere una angulación

craneal (20° a 40°) a menudo proyecta la porción media de la descendente anterior, separando el vaso de sus ramas diagonal y septal.

La arteria circunfleja se origina en el tronco coronario izquierdo y discurre dentro del surco auriculoventricular posterior (izquierdo) hacia el surco interventricular inferior. La arteria circunfleja es el vaso dominante en el 15% de los pacientes, irrigando la arteria descendente posterior desde la comunicación distal de la circunfleja. En los vasos restantes, la porción distal de la circunfleja varía en tamaño y longitud, dependiendo del número de ramas posterolaterales procedentes de la porción distal de la arteria coronaria derecha. La circunfleja suele dar lugar a una a tres ramas marginales obtusas en su paso en sentido inferior por el surco interventricular, que irrigan la pared libre lateral del ventrículo izquierdo. Más allá de los orígenes de las ramas marginales, la porción distal de la circunfleja tiende a ser más pequeña. Las proyecciones caudal oblicua anterior derecha e izquierda y la proyección caudal neutra son las mejores para visualizar las porciones proximal y media de la circunfleja y las ramas marginales obtusas(146–149).

La arteria coronaria derecha se origina en el seno aórtico anterior derecho algo inferior al origen de la coronaria izquierda. Pasa a lo largo del surco auriculoventricular derecho hacia la cruz (un punto de la superficie diafragmática del corazón donde se juntan el surco auriculoventricular anterior, el surco auriculoventricular posterior y el surco interventricular inferior(145). La primera rama de la coronaria derecha suele ser la arteria del cono, que surge en el orificio coronario derecho o en los primeros milímetros de la coronaria derecha en el 50% de los pacientes(148). En el resto, la arteria del cono nace de un orificio separado situado en el seno aórtico derecho justo por encima del orificio coronario derecho. La segunda rama de la coronaria derecha suele ser la arteria del nodo senoauricular. Se ha visto que este vaso nace de la coronaria derecha justo por debajo en el 60% de los pacientes, de la circunfleja en el 40% y de ambas arterias con una irrigación

dual en el resto de los casos. La porción media de la coronaria derecha suele dar lugar a una o varias ramas marginales de tamaño medio. Estas ramas irrigan la pared anterior del ventrículo derecho y pueden ofrecer circulación colateral en los pacientes con oclusión de la descendente anterior. La coronaria derecha termina en la descendente posterior y en una o más ramas posterolaterales derechas.

Debido a que la coronaria derecha atraviesa los surcos auriculoventricular e interventricular, son necesarias múltiples proyecciones angiográficas para visualizar cada segmento. El orificio de la coronaria derecha se evalúa mejor en las proyecciones oblicua anterior izquierda con o sin una angulación craneal o caudal. La lateral izquierda también es útil para visualizar el orificio de la coronaria derecha en los casos difíciles. La región proximal se evalúa generalmente en las proyecciones craneal oblicua anterior izquierda o caudal oblicua anterior izquierda. El origen de la descendente posterior y de las ramas posterolaterales se evalúa mejor en las proyecciones craneal oblicua anterior izquierda o craneal anteroposterior.

La coronaria derecha es dominante en el 85% de los pacientes, irrigando la descendente posterior y al menos una rama posterolateral. La descendente posterior discurre por el surco interventricular inferior y da lugar a varias pequeñas ramas septales inferiores, que pasan hacia arriba para irrigar la porción inferior del tabique interventricular. La coronaria derecha no es dominante en el 15% de los pacientes. La mitad de estos pacientes tienen una descendente posterior izquierda y ramas posterolaterales que se originan en la arteria circunfleja (dominancia izquierda). En estos casos la coronaria derecha es muy pequeña, termina antes de alcanzar la cruz y no irriga nada del miocardio del ventrículo izquierdo. El resto de los pacientes tienen una coronaria derecha que da lugar a una descendente posterior con una arteria circunfleja que da lugar a todas las ramas posterolaterales (circulación balanceada o codominante)(146,147,149).

2. DISTRIBUCIÓN DEL FLUJO CORONARIO EN BIFURCACIONES: RELACIÓN CON EL DIÁMETRO DE LA RAMA SECUNDARIA Y DEL VASO PRINCIPAL

El patrón de ramificación del árbol coronario sirve para distribuir el flujo sanguíneo a través de todo el espacio tridimensional del corazón. El estudio de las bifurcaciones coronarias es aconsejable, no sólo para entender la naturaleza de la distribución del flujo sanguíneo a través del miocardio sino también para utilizar este conocimiento en el momento del intervencionismo para restaurar el flujo. El criterio actual para el tratamiento de una rama secundaria tiende a centrarse en el diámetro (por ejemplo, ramas laterales <2.5 mm en muchas ocasiones se consideran no significativas, mientras que si la rama >2.5 mm se considera funcionalmente significativa). Claramente, la funcionalidad está asociada con la perfusión miocárdica (flujo) y por lo tanto, con la extensión de la masa miocárdica perfundida(150).

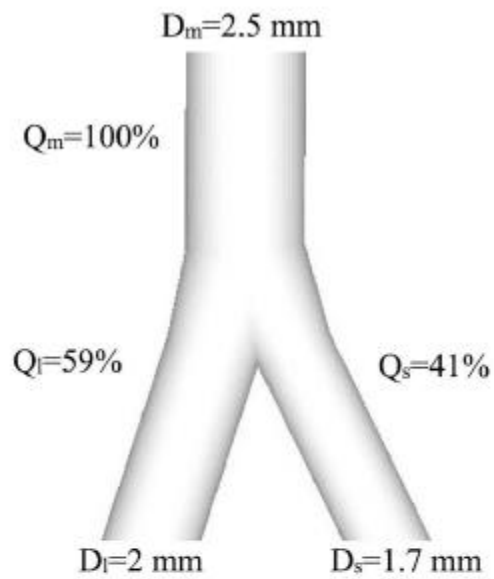
Noventa años atrás, Murray propuso una relación ($Q \propto D^\alpha$) entre el flujo (Q) y el diámetro (D) de una rama vascular. Basado en el principio de mínima energía y la asunción de flujo laminar a través de un recipiente, la ley de Murray predice un exponente de 3 (es decir $\alpha=3$)(151). Cincuenta años después, Uylings argumentó que el exponente puede variar en el intervalo de 2.33 a 3 en función de si el flujo es turbulento (2.33) o laminar (3.0; es decir la ley de Murray)(152). Para arterias coronarias epicárdicas, Kassab mostró, tanto teórica como experimentalmente, que el exponente es igual a 7/3 (2.33) a pesar de que el flujo pueda no ser turbulento(153–155).

Para relacionar los tres diámetros de una bifurcación, usamos la ley de conservación de la masa. Si consideramos una bifurcación (Figura I.12.), el flujo a través del vaso principal debe ser igual a la suma del flujo de la rama principal distal y la rama secundaria,

$Q_{VP}=Q_{RP}+Q_{RS}$. La conservación de la masa puede ser combinada con las teorías anteriores, así el diámetro del vaso principal será $D_{VP}^a=D_{RP}^a+D_{RS}^a$ (150).

Como ejemplo de aplicación de estas fórmulas para una bifurcación específica, podemos considerar la Figura I.12. La Figura I.12.A. muestra una rama secundaria de 1.7 mm que nace de un vaso principal de 2.5 mm, mientras que la Figura I.12.B. muestra una rama de 2 mm que nace de un vaso principal de 4 mm. En este ejemplo se puede demostrar que diámetros similares de ramas secundarias (1.7 mm y 2 mm) pueden tener implicaciones muy diferentes en la distribución del flujo sanguíneo para las dos bifurcaciones consideradas. Aunque la rama secundaria en la Figura I.12.A. es más pequeña (1.7 mm), recibe mayor proporción de flujo (41%) del vaso principal que la rama secundaria de 2 mm de la Figura I.12.B., con el fin de satisfacer la conservación del flujo. Es evidente que es menos aceptable sacrificar una rama secundaria de 2 mm si los diámetros del vaso principal son casi iguales (Figura I.12.A.), que una rama secundaria con una diferencia mayor con el vaso principal, ya que en este caso, el flujo de la rama lateral es relativamente bajo. Por lo tanto en consideración de la funcionalidad de la rama secundaria se debe considerar la dimensión del vaso principal y la consiguiente distribución del flujo(150).

A. Bifurcation of large daughter diameter ratio



B. Bifurcation of small daughter diameter ratio

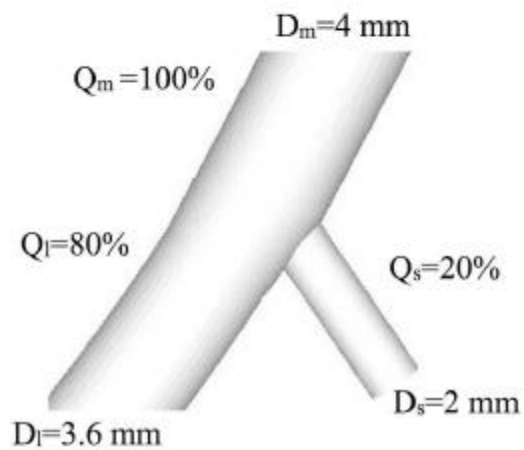


Figura I.12. Ejemplos de dos bifurcaciones diferentes (A y B), con diferentes diámetros del vaso principal proximal y distal y de la rama secundaria.

Tomado de Kassab et al (150).

En conjunción con el análisis de flujo descrito anteriormente, la funcionalidad de la rama secundaria depende del grado de perfusión miocárdica proporcionada por ésta. Por consiguiente, es necesario conocer la relación entre el diámetro del vaso y la cantidad de miocardio perfundida. Kassab et al. propusieron una relación entre la masa miocárdica y

la dimensión de la rama secundaria para cuantificar el porcentaje de la masa miocárdica perfundida, $\% \text{Infarto}_{VP} = M_{RS}/M_{VP} \times 100 = (D_{RS}/D_{VP})^{8/3} \times 100$, donde M_{RS} y D_{RS} representa la masa y el diámetro de la rama secundaria y M_{VP} y D_{VP} representa la masa y el diámetro del vaso principal. El $\% \text{infarto}_{VP}$ representa la fracción de masa miocárdica perfundida por la rama secundaria del total de masa miocárdica que perfunde el vaso principal (es decir, la arteria descendente anterior, circunfleja o coronaria derecha)(156). Por tanto, en el impacto de la rama secundaria en la masa miocárdica perfundida, se debe considerar el diámetro de la rama secundaria y el diámetro del vaso principal. En la Tabla I.3., se calcula la masa miocárdica perfundida por la rama secundaria en las dos bifurcaciones ejemplo de la Figura I.12., para rangos diferentes de diámetro de vaso principal. Obsérvese que a menor tamaño de vaso principal, el porcentaje de miocardio dependiente de la rama secundaria es mayor(150).

Diameter of main artery (mm)	%Infarct for SB in Fig. 1A	%Infarct for SB in Fig. 1B
5	5.6%	8.7%
4.5	7.5%	12%
4	10%	16%
3.5	15%	23%
3	22%	34%
2.5	36%	55%

Tabla I.3. Ejemplo del porcentaje (%) de miocardio infartado según el tamaño del vaso principal y de la rama secundaria. Tomado de Kassab et al (151).

3. INTERVENCIONISMO SOBRE RAMAS SECUNDARIAS

Como se ha comentado anteriormente, en muchas ocasiones el criterio para el tratamiento de una rama secundaria tiende a centralizarse en el diámetro (por ejemplo, ramas laterales <2.5 mm en muchas ocasiones se consideran no significativas, mientras que si la rama >2.5 mm se considera funcionalmente significativa), pero hay otros factores a tener en cuenta como la longitud y desarrollo de la rama, el tamaño del vaso principal o la cantidad de miocardio perfundido. La mayoría de estudios publicados sobre intervencionismo de lesiones en ramas laterales se centran en el análisis de tratamiento de lesiones bifurcadas con técnica simple o con técnica de doble stent. Una rama lateral “significativa” es, en la mayoría de las ocasiones, definida a criterio del operador. En la práctica, esto implica que una rama lateral significativa es aquella que el operador no quiere perder en el tratamiento de una lesión bifurcada después de evaluar globalmente al paciente (síntomas, comorbilidades, diámetro y longitud de la rama, carga de placa, localización, ángulo entre la arteria principal y la rama secundaria, cantidad de miocardio perfundido, localización de la isquemia y viabilidad, circulación colateral y función ventricular)(157).

Salvando algunas limitaciones, las lesiones coronarias de novo localizadas en ramos coronarios secundarios constituyen un escenario parecido a la afectación del ostium de la rama lateral tras la angioplastia de lesiones bifurcadas. En ambos casos el territorio de miocardio teóricamente expuesto a la lesión es por lo general de extensión reducida y además, en términos angiográficos, el tamaño del vaso distal a la lesión es de longitud y diámetro limítrofe o incluso pequeño. También existen algunas diferencias entre ambos tipos de lesiones entre las que cabe destacar el mecanismo habitual por el que se produce cada una de ellas, aterosclerosis coronaria con crecimiento de placa hacia la luz del vaso en lesiones de novo dentro del ramo secundario, desplazamiento de placa o distorsión de la carina en el caso de la afectación de la rama lateral durante la angioplastia de lesiones

bifurcadas; por ello, no deben trasladarse de forma directa a las lesiones de ramo secundario las conclusiones obtenidas con las ramas laterales en lesiones bifurcadas. No obstante, al igual que ocurre con la afectación significativa del ostium de la rama lateral tras el ICP de lesiones bifurcadas, también en las lesiones significativas de novo localizadas en ramos coronarios secundarios, la frecuencia de repercusión funcional medida puede ser relativamente baja. En este sentido, se han publicado diversos estudios sobre el papel de la guía de presión en la valoración de lesiones sobre ramas secundarias de lesiones bifurcadas. Jung-Min Ahn et al. valoraron mediante guía de presión un total de 230 lesiones bifurcadas en las que se había implantado un stent en el vaso principal quedando enjaulada la salida del ramo lateral; de forma llamativa, encontraron que para lesiones ostiales de la rama secundaria con una afectación por angiografía superior al 50% la frecuencia de FFR positivo fue tan sólo del 28.4%(158). De forma similar, Koo et al. tras examinar en este mismo contexto un total de 97 lesiones ostiales de rama lateral mayores al 50% encontraron que para aquellas que presentaban una severidad por angiografía mayor del 75% sólo el 27.4% mostró repercusión funcional según el resultado del FFR(159,160).

Koo et al. publicaron un estudio con lesiones de novo en descendente anterior y diagonal (bifurcaciones 1-1-1, 1-0-1, 0-1-1 según la clasificación de Medina) con una estrategia de tratamiento sobre la rama diagonal. Se incluyeron ramas diagonales con >2.5 mm de diámetro y >40 mm de longitud por estimación visual. Durante los procedimientos se realizó la oclusión de la descendente anterior y posteriormente de la diagonal durante 1 minuto. Se analizaron las variaciones del segmento ST en el electrocardiograma, el intervalo QT y los síntomas anginosos. Se incluyeron un total de 65 pacientes, con un diámetro medio de la rama diagonal de 2.4 ± 0.3 mm y un porcentaje de estenosis de $66.1 \pm 15.2\%$. La elevación del segmento ST se produjo en 60 casos (92%) durante la

oclusión de la descendente anterior y en 23 casos (35%) durante la oclusión de la diagonal ($p=0.001$). El score de valoración de la angina fue también superior en la oclusión de la descendente anterior (media 5 versus 2, $p<0.0001$) y el intervalo QT corregido fue superior con la oclusión de la descendente anterior pero no cambió significativamente con la oclusión de la diagonal. En algunos pacientes en los que se realizó guía de presión, el FFR pre intervención fue inferior en la descendente anterior que sobre la rama diagonal. Respecto al diámetro del vaso, el parámetro más frecuentemente utilizado para valorar la significación de una arteria, de las 29 ramas diagonales con diámetro de referencia ≥ 2.5 mm, se produjo elevación del segmento ST en 14 arterias (48%) y en el 28% de las que tuvieron <2.5 mm de diámetro. Para mejorar las limitaciones del diámetro de la arteria, se desarrolló un score (SNuH score) que incorporaba tanto el número como la distribución de las ramas diagonales, además de su diámetro para reflejar mejor la cantidad de miocardio en riesgo. Aunque el SNuH score fue mayor en arterias con elevación del segmento ST que en aquellas sin elevación de ST, el valor predictivo negativo fue 83% y el valor predictivo positivo 49%. Este bajo valor predictivo positivo representa la limitación de los parámetros angiográficos. Por lo tanto, como conclusiones, la oclusión de una rama diagonal causaba menos angina, menos elevación del segmento ST y tenía un menor potencial arritmogénico. Además, los parámetros angiográficos no pudieron predecir la relevancia clínica de la rama lateral(161).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CAPÍTULO II



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Revisando la bibliografía previa, el tratamiento de las lesiones coronarias de novo localizadas en ramas coronarias secundarias no ha sido muy estudiado hasta la fecha, exceptuando los estudios sobre el tratamiento de ramas secundarias en lesiones bifurcadas cuyos resultados, por sus características, no pueden ser totalmente extrapolables a las primeras. En ambos casos el territorio de miocardio teóricamente expuesto a la lesión es por lo general de extensión reducida y además, en términos angiográficos, el tamaño del vaso distal a la lesión es de longitud y diámetro limítrofe o incluso pequeño. Sin embargo existen diferencias entre ambos tipos de lesiones en cuanto a su naturaleza y mecanismo, por ello no deben trasladarse de forma directa a las lesiones propias de ramas secundarias las conclusiones obtenidas en lesiones bifurcadas. Sin embargo, puede permitir generar la hipótesis de que las lesiones significativas de novo localizadas en ramas secundarias, en muchas ocasiones, pueden ser clínicamente poco significativas. Esto podría tener una consideración práctica directa al permitirnos disponer de un argumento que permitiera prescindir del tratamiento percutáneo sobre lesiones angiográficamente severas localizadas en ramas secundarias. Estas ramas secundarias en ocasiones son arterias de calibre límite o pequeño, donde la ICP no sólo resulta técnicamente más exigente sino que además se asocia con unos resultados en el seguimiento limitados a expensas de la reestenosis intrastent.

Centrándonos en el escenario de lesiones angiográficamente severas localizadas en ramas coronarias secundarias o laterales, y asumiendo que en muchas ocasiones éstas podrían carecer de significación funcional, este estudio pretende comparar una estrategia de tratamiento basada en la revascularización percutánea de estas lesiones respecto a tratamiento médico.

B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El tratamiento percutáneo de lesiones coronarias angiográficamente severas en ramas secundarias es similar al tratamiento médico de dichas lesiones respecto a la ocurrencia de eventos en el seguimiento.

2. OBJETIVOS

En el diseño del estudio se plantearon los siguientes objetivos:

2.1.Objetivo primario:

Comparar el resultado del tratamiento percutáneo de lesiones coronarias angiográficamente severas localizadas en ramas coronarias secundarias respecto a tratamiento médico analizando la tasa de eventos combinados relativos a la rama secundaria (infarto atribuible a la lesión diana, necesidad de nueva revascularización de la lesión diana y muerte de causa cardiovascular).

2.2.Objetivos secundarios:

- 1) Determinar la existencia de diferencias en las características clínicas y angiográficas basales de los pacientes que presentan lesiones coronarias severas en ramas secundarias en los que se opta por tratamiento médico o percutáneo.

- 2) Determinar aquellas variables clínicas o angiográficas que pudieran estar relacionadas con la decisión final de realizar tratamiento conservador o tratamiento percutáneo sobre una lesión localizada en una rama secundaria.
- 3) Analizar la tasa de eventos combinados relativos a la rama secundaria (infarto de miocardio no fatal atribuible a la lesión diana, necesidad de nuevas revascularización de la lesión diana, muerte de causa cardiovascular) ocurridos en ambos grupos de tratamiento, así como los eventos globales (infarto de miocardio no fatal global, necesidad de nueva revascularización global y muerte de causa cardiovascular).
- 4) Determinar aquellas variables clínicas o angiográficas que pudieran estar asociadas a la presencia de eventos en el seguimiento.
- 5) Comparar el grado funcional de pacientes con lesiones coronarias severas localizadas en ramas secundarias en los que se opta por tratamiento médico respecto a los que se opta por revascularización percutánea, así como el número de fármacos antiisquémicos prescritos en el seguimiento.

C. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y POBLACIÓN

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo. Se identificaron todos aquellos pacientes con lesiones coronarias angiográficamente severas localizadas en ramas secundarias en los que se había llevado a cabo tratamiento percutáneo o bien tratamiento médico entre los años 2013 y 2015 en el Hospital Regional Universitario de Málaga y en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Una vez recopilados, se identificaron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que no presentaban ningún criterio de exclusión.

Para la recogida de los datos de filiación, clínicos, angiográficos y aquellos relativos a los procedimientos se revisaron las bases de datos electrónicas disponibles en cada hospital incluyendo los informes de intervencionismo y alta hospitalaria. Se siguieron los protocolos establecidos en cada centro sanitario para acceder a los datos de las historias clínicas con fines de investigación. Además, se revisaron todas las coronariografías iniciales de los pacientes incluidos así como coronariografías posteriores realizadas en el seguimiento. Se calculó el score SYNTAX antes y después del intervencionismo en todos los pacientes. Los parámetros angiográficos tales como el diámetro de referencia de la arteria, el diámetro luminal mínimo, la longitud de la lesión, el porcentaje de estenosis y el tamaño de la arteria principal se determinaron de forma visual tras la revisión de la angiografía. También se calculó la relación de tamaño entre la rama secundaria y la rama principal.

Respecto al seguimiento, se consultó la historia clínica electrónica de cada paciente. En los casos en que no se pudieron acceder a ellos, se contactó de forma telefónica. Se determinó la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio global, infarto de miocardio atribuible a la rama secundaria, necesidad de

nueva revascularización de la rama secundaria y necesidad de revascularización de otra arteria. Además se determinó el número de ingresos por causa cardíaca, el grado funcional en el seguimiento por medio de los informes de consulta y el número de fármacos antiisquémicos prescritos por medio de la receta electrónica.

Este estudio cumple la Declaración de Helsinki (1975) de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

2. CRITERIOS DEL ESTUDIO

2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con indicación de coronariografía por angina estable o SCASEST (IAM no Q/angina inestable).
- Pacientes con lesiones severas (estenosis $\geq 70\%$ por angiografía) en ramas secundarias de ≥ 2 mm de diámetro de arterias epicárdicas mayores, en las que se haya realizado o no revascularización percutánea, siempre y cuando no presentaran otras lesiones en arterias epicárdicas mayores o bien éstas se hubieran revascularizado.
- Como ramas laterales se incluirán:
 - 1º y 2º diagonal
 - Ramas marginales (cuando la circunfleja propia sea de menor calibre y desarrollo que alguna de las ramas marginales, se considerará como rama secundaria)
 - Descendente posterior
 - Troncos posteroventriculares
 - Rama intermedia o bisectriz

2.2.Criterios de exclusión

- Pacientes con indicación de coronariografía por SCACEST
- Pacientes con antecedentes de revascularización quirúrgica previa
- Pacientes con reestenosis de stent previamente implantado en la rama secundaria a estudiar
- Pacientes con contraindicación para recibir doble antiagregación
- Pacientes con valvulopatías severas o portadores de prótesis valvulares
- Presencia de oclusión crónica en rama secundaria
- Pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico
- Pacientes con ramas secundarias cuyo tratamiento requiriera técnica de bifurcación con el vaso principal

3. VARIABLES INCORPORADAS AL ESTUDIO

3.1.Definición de variable exposición

Se considera variable exposición la realización de tratamiento percutáneo sobre lesiones coronarias angiográficamente severas ($\geq 70\%$ por angiografía) localizadas en ramas coronarias secundarias de ≥ 2 mm de diámetro.

3.2.Definición de variable resultado:

Se considera como variable resultado-dependiente la ocurrencia de eventos combinados relativos a la rama secundaria en el seguimiento definida como 1) necesidad de revascularización de la lesión diana, 2) infarto de miocardio no fatal atribuible a la lesión diana, 3) mortalidad cardiaca (insuficiencia cardiaca, causa

isquémica, arrítmica, muerte súbita). Se considera “necesidad de revascularización de la lesión diana” a la revascularización repetida sobre la zona anteriormente tratada de la rama lateral o en los 5 mm adyacentes al mismo. Para la definición de infarto de miocardio se utiliza el documento de consenso “Tercera definición mundial de infarto de miocardio”: Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (troponina) con al menos un valor por encima del p99 y con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST o nuevo BCRI, aparición de ondas Q patológicas en el ECG, pruebas de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared, identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o autopsia. La mortalidad se define como la constancia de éxitus en la historia clínica del paciente recogida tras la revisión de los informes de evolución, de los ingresos hospitalarios durante el seguimiento o por la comunicación directa a través de llamada telefónica; se considerará cardiaca cuando se pueda establecer como causa fundamental de la misma algún factor cardiaco incluyendo la isquemia miocárdica, la insuficiencia cardiaca, arritmias o la muerte inexplicada. La muerte se considerará inexplicada cuando se establezca que ocurrió de forma inesperada y no se encuentre causa fundamental para la misma independientemente de que ocurriera de forma rápida o no.

También se analizaron los eventos totales definidos como 1) infarto de miocardio no fatal total, 2) necesidad de nueva revascularización global, 3) muerte de causa cardiovascular.

3.3. Variables independientes recogidas

3.3.1. Variables clínicas:

-Edad. Determinada mediante el cálculo del número de años entre la fecha de nacimiento y la del procedimiento.

-Sexo. Varón o mujer, según aparezca recogido en los datos de filiación.

-Peso. Medido en kilogramos.

-Talla. Medida en centímetros.

-Índice de masa corporal. Calculado como el cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la altura medida en metros (unidades kg/m^2).

-Hipertensión arterial sistémica (HTA). Definida como 1) la existencia de un diagnóstico previo de HTA o 2) la toma de medicación antihipertensiva como medicación habitual con anterioridad al ingreso hospitalario.

-Dislipemia. Definida como la existencia del diagnóstico previo de dislipemia.

-Diabetes mellitus: Existencia previa de un diagnóstico de diabetes y que se encuentre en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

-Diabetes mellitus insulín-dependiente: Diabetes con necesidad de tratamiento insulínico.

-Hábito tabáquico. Considerada como la exposición significativa al consumo de tabaco presente en la historia clínica.

-Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz: Padres o hermanos con antecedentes de cardiopatía isquémica <60 años.

-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Definida como la existencia del diagnóstico previo de EPOC.

-Arteriopatía periférica. Definida como la existencia del diagnóstico previo de enfermedad vascular arterial periférica.

-Insuficiencia renal (IR). Definida como 1) la existencia del diagnóstico previo de IR ó 2) un filtrado glomerular $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

-IAM previo: Definida como la presencia en la historia clínica de antecedente de síndrome coronario agudo con elevación de ST.

-Revascularización percutánea previa en otro vaso distinto al estudiado: Definido como el intervencionismo coronario percutáneo (angioplastia simple, angioplastia con stent convencional o farmacoactivo o balón liberador de droga) en otro vaso distinto al estudiado.

-Accidente cerebrovascular (ACV)/ Accidente isquémico transitorio (AIT) previo: Definido como el diagnóstico previo de ACV isquémico o hemorrágico con/sin secuelas o AIT presente en la historia clínica.

-Neoplasia previa: Diagnóstico de neoplasia previa en la historia clínica.

-Fecha de realización de coronariografía índice: Definida como la fecha en la que se realiza la coronariografía donde se visualiza una lesión severa ($\geq 70\%$ de estenosis por angiografía) en una rama lateral, decidiéndose realizar o no tratamiento percutáneo.

-Motivo de realización de coronariografía inicial:

-Angina estable. Definida como aquella situación en que la realización del cateterismo se basó en la existencia de un diagnóstico de angina o dolor torácico sugestivo de angina en el que tras la revisión minuciosa de la historia no se

registraron cambios en el patrón o forma de presentación durante al menos un mes previo a la realización de la coronariografía.

-Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Definida como aquella situación en la que la realización del cateterismo se basó en el diagnóstico de angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST.

-Estudios no invasivos previos: Definido como la realización de pruebas complementarias previas a la coronariografía para detectar enfermedad coronaria. Se incluye ergometría, SPECT miocárdico o TAC coronario principalmente.

3.3.2. Variables angiográficas

-Afectación del TCI: Presencia de lesión severa $\geq 50\%$ por angiografía en TCI.

-Porcentaje de estenosis del TCI: Porcentaje máximo (%) de estenosis por angiografía en TCI.

-Número de arterias epicárdicas afectadas: Ninguno o uno, dos o tres vasos según presencia de lesiones severas $\geq 70\%$ en descendente anterior, circunfleja o coronaria derecha.

-Afectación de arterias epicárdicas mayores: 1) lesión severa $\geq 70\%$ por angiografía en la arteria descendente anterior, 2) lesión severa $\geq 70\%$ por angiografía en la arteria circunfleja, 3) lesión severa $\geq 70\%$ por angiografía en la arteria coronaria derecha.

-Porcentaje de estenosis de arterias epicárdicas mayores: 1) porcentaje máximo (%) de estenosis por angiografía en la arteria descendente anterior, 2) porcentaje máximo (%) de estenosis por angiografía en la arteria circunfleja, 3) porcentaje máximo (%) de estenosis por angiografía en la arteria coronaria derecha.

-Localización de estenosis severa en rama lateral: Las localizaciones pueden ser: 1) 1º diagonal, 2) 2º diagonal, 3) ramas marginales, 4) circunfleja distal (*se considerará la circunfleja distal como rama lateral cuando exista una rama marginal de mayor calibre y desarrollo), 5) tronco posterolateral, 6) descendente posterior, 7) rama intermedia o bisectriz.

-Lesión culpable localizada en rama lateral: Esta variable puede tomar los valores “no”, “sí” o “indeterminado” según si la lesión severa localizada en la rama lateral es considerada “culpable” del evento que motivó la coronariografía índice. Esto se determinó fundamentalmente en base a los hallazgos electrocardiográficos, los tests de isquemia previamente realizados o la existencia de hallazgos angiográficos de culpabilidad (rotura de placa, trombo, etc).

-Localización de la lesión en la rama lateral: Definida como la localización de la lesión diana en la mitad proximal o en la mitad distal de la rama lateral.

-Diámetro de referencia proximal de vaso elegible: Diámetro máximo en la porción de vaso sano inmediatamente proximal a la lesión diana (valoración visual) expresado en milímetros. Se clasificaron dichas medidas en: 2 mm, 2.25 mm, 2.5 mm, 2.75 mm, 3 mm, 3.25 mm, 3.5 mm, 3.75 mm y 4 mm.

-Diámetro de referencia distal de vaso elegible: Diámetro máximo en la porción de vaso sano inmediatamente distal a la lesión diana (valoración visual) expresado en milímetros. Se clasificaron dichas medidas en: 2 mm, 2.25 mm, 2.5 mm, 2.75 mm, 3 mm, 3.25 mm, 3.5 mm, 3.75 mm y 4 mm.

-Severidad de la lesión: Definida como la relación que existe entre el diámetro de referencia y el diámetro luminal expresado en porcentajes.

-Diámetro luminal mínimo: Diámetro mínimo en la porción enferma de la lesión elegible expresado en milímetros.

-Longitud de la lesión: Definida como la distancia existente entre los puntos donde se encuentran los diámetros de referencia proximal y distal, expresada en milímetros.

-Diámetro del vaso principal: Definida como el diámetro de referencia del vaso principal, antes de emitir la rama lateral a estudiar, expresado en milímetros. Se clasificaron dichas medidas en: 2 mm, 2.25 mm, 2.5 mm, 2.75 mm, 3 mm, 3.25 mm, 3.5 mm, 3.75 mm, 4 mm, 4.25 mm, 4.5 mm, 4.75 mm y 5 mm.

-Relación rama secundaria-rama principal: Definida como el cociente entre el diámetro de la rama secundaria y la rama principal, ambos medidos en milímetros.

-Tipo de lesión: Clasificadas en tipo A, B1, B2 y C según la clasificación de la ACC/AHA (2000).

-SYNTAX score basal: Valoración de la complejidad angiográfica de todas las lesiones del árbol coronario antes del tratamiento percutáneo. Se calculó mediante la plataforma <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>.

3.3.3. Variables de la intervención

Todas estas variables son referidas al procedimiento índice:

-Intervencionismo sobre TCI: Tratamiento percutáneo de tronco coronario izquierdo.

-Intervencionismo sobre arterias epicárdicas mayores: Variable cualitativa que puede tomar los siguientes valores: 1) No se realiza intervencionismo sobre ninguna arteria

principal, 2) Intervencionismo sobre una arteria, 3) Intervencionismo sobre dos arterias, 3) Intervencionismo sobre tres arterias.

-Intervencionismo de arterias epicárdicas: 1) Intervencionismo sobre descendente anterior, 2) intervencionismo sobre circunfleja, 3) intervencionismo sobre coronaria derecha.

-Tipo de stent implantado en la arteria principal: Convencional (BMS) o farmacoactivo (DES).

-Intervencionismo sobre rama lateral: Variable dicotómica que podrá tomar los siguientes valores: 1) Sí (si se realiza cualquier procedimiento percutáneo sobre dicha arteria, incluyendo angioplastia simple, angioplastia con stent o balón con fármaco), 2) No (si no se realiza tratamiento percutáneo, quedando como tratamiento conservador).

-Tipo de intervencionismo sobre rama lateral: Angioplastia simple o implante de stent/DEB.

-Tipo de stent en rama lateral: Convencional (BMS), farmacoactivo (DES) o balón de drogas (DEB).

-Número de stents en rama lateral: Definido como el número de stents implantados en la rama lateral.

-Diámetro del stent: Referido al principal stent utilizado para el tratamiento de la lesión elegible y expresada en milímetros.

-Longitud del stent: Referido al principal stent utilizado para el tratamiento de la lesión elegible y expresada en milímetros.

-Éxito del procedimiento de revascularización si se hace intervencionismo en una arteria principal: Definida como estenosis residual <10% con flujo TIMI III si es ICP con stent o estenosis <50% con flujo TIMI III si es ICP sin stent.

-Éxito del procedimiento de revascularización percutánea de la rama lateral: Definida como la presencia de estenosis residual <10% y flujo TIMI III en ICP con stent o estenosis residual <50% con flujo TIMI III.

-Complicaciones durante el intervencionismo sobre una arteria principal: Variable de texto donde se describirá el tipo de complicación y sus consecuencias.

-Complicaciones durante el intervencionismo sobre una rama lateral: Variable de texto donde se describirá el tipo de complicación y sus consecuencias.

-SYNTAX score residual: Valoración angiográfica de las lesiones residuales tras el intervencionismo. Se calculó mediante la plataforma <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>

-Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Se obtendrá tras la revisión de los informes de ecocardiografía o ventriculografía en los que se estimaron la función sistólica ventricular izquierda mediante el cálculo de la FEVI, siempre y cuando se realizaran durante el ingreso en el cual que se efectuó el ICP sobre la rama lateral o bien se detectó está y se consideró para tratamiento conservador. Se catalogará en normal cuando FE $\geq 55\%$, Leve 45-55%, Moderada 35-45%, severa <35%).

3.3.4. Variables de medicación al alta:

Definida como la medicación prescrita al alta hospitalaria del paciente. Se recogerán los siguientes fármacos:

-Doble antiagregación/anticoagulación: AAS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Acenocumarol, NACO.

-Otros fármacos: Betabloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, estatinas, IECAS/ARA II, diuréticos, ivabradina, ranolazina, antiarrítmicos.

-Número de fármacos antiisquémicos al alta: Se tendrá en cuenta betabloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, ivabradina, ranolazina, trimetazidina, molsidomina, otros. Esta variable puede tomar los valores: 1) ninguno, 2) un fármaco, 3) dos fármacos, 4) tres fármacos, 5) cuatro o más fármacos.

3.3.5. Variables de seguimiento:

-Seguimiento: Si se ha realizado o no seguimiento del paciente.

-Fecha de seguimiento: Definida como la fecha más reciente en la que se ha tenido constancia del estado del paciente por revisión de la historia clínica electrónica o bien en la que se ha contactado con el paciente de forma telefónica.

-Muerte por cualquier causa: Muerte de causa cardíaca o no cardíaca.

-Muerte por causa cardíaca: Muerte por insuficiencia cardíaca, muerte por síndrome coronario, muerte arrítmica o muerte súbita.

-Infarto de miocardio no fatal atribuible a la lesión diana en rama lateral: Evento coronario que tenga consideración de infarto de miocardio y que esté asociado a la inestabilización u ocurrencia de alguna complicación sobre la zona consignada para la lesión elegible.

Para el diagnóstico de infarto de miocardio se utilizará el documento de consenso sobre la “Tercera definición mundial de infarto de miocardio” previamente comentada.

-Infarto de miocardio no fatal global: Evento coronario que tenga consideración de infarto de miocardio y que esté asociado o no a la inestabilización u ocurrencia de alguna complicación sobre la zona consignada para la lesión elegible. Para el diagnóstico de infarto de miocardio se utilizará el documento de consenso sobre la “Tercera definición mundial de infarto de miocardio”.

-Necesidad de nueva revascularización de la rama secundaria: Considerada como la revascularización repetida sobre la zona consignada para la lesión elegible. En el caso en que se hubiera realizado angioplastia sobre la rama secundaria, se considerará si el nuevo procedimiento incluye alguna actuación en los 5 mm adyacentes al tramo tratado.

-Necesidad de nueva revascularización de una lesión de novo diferente de la lesión diana de la rama lateral: Considerada como la necesidad de revascularización en el seguimiento de una lesión coronaria diferente de la lesión estudiada localizada en la rama lateral.

-Eventos combinados relativos a la RS: Compuesto de muerte por causa cardíaca, infarto de miocardio no fatal atribuible a la RS y necesidad de nueva revascularización de la RS.

-Eventos globales: Compuesto de muerte por causa cardíaca, infarto de miocardio no fatal global y necesidad de nueva revascularización global.

-Número de ingresos por causa cardíaca: Definido como el número total de ingresos hospitalarios en el seguimiento por causa cardíaca (insuficiencia cardíaca, isquémica, arrítmica).

-Grado funcional en el seguimiento: Definida como el grado funcional según la clasificación de Canadian Cardiovascular Society (CSS):

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL CCS
Clase I	No limitación de la vida normal. La angina sólo aparece ante esfuerzos extenuantes.
Clase II	Limitación ligera de la actividad física. La angina aparece al andar rápido o subir escaleras o cuestas. Puede andar más de 1 ó 2 manzanas o subir un piso de escaleras.
Clase III	Limitación marcada de la actividad física. La angina aparece al andar 1 ó 2 manzanas o al subir un piso de escaleras.
Clase IV	Incapacidad para realizar ninguna actividad sin angina. Ésta puede aparecer en reposo.

-Número de fármacos antiisquémicos en el seguimiento: Se tendrá en cuenta betabloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, ivabradina, ranolazina, trimetazidina, molsidomina, otros.

D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a la demostración de superioridad y para comparación de proporciones. Se consideró una frecuencia de eventos combinados del 8% en el grupo de tratamiento médico y del 4% en el grupo de ICP. Con un error alfa de 0.05 y una potencia de 80%, se estimó que el número de pacientes a incluir era de 458 en total.

Las variables cualitativas se expresan por su número absoluto y porcentaje respecto al total. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación típica, siempre y cuando la distribución de los valores sea simétrica. Cuando la distribución de los valores de la variable cuantitativa sea asimétrica se recurrirá para su representación a la mediana y el rango intercuartílico.

Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en las distintas variables recopiladas en ambos grupos de tratamiento, se ha utilizado el test de Chi cuadrado para variables cualitativas y el test de ANOVA para variables cuantitativas previa comprobación de la condición de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se ha realizado un estudio de supervivencia libre de eventos mediante el método de Kaplan-Meier con el que se han obtenido curvas de supervivencia comparadas con la utilización del estadístico log-Rank. Se determinaron también aquellas variables que influyeron, de forma individual, en la tasa de eventos en el seguimiento incluyendo aquellas que alcanzaron significación estadística ($p < 0.05$) en un análisis multivariante mediante regresión de Cox.

Para detectar aquellas variables que nos pudieran ayudar a predecir mejor los eventos en el grupo de tratamiento percutáneo se utilizó el método del análisis discriminante.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

A continuación se resumen los principales tipos de análisis realizados:

1. TEST DE CHI-CUADRADO

El test de independencia Chi-cuadrado de Pearson mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica (bondad de ajuste), indicando en qué medida las diferencias existentes entre ambas, de haberlas, se deben al azar en el contraste de hipótesis. Se utiliza para probar la independencia de dos variables entre sí, mediante la presentación de los datos en tablas de contingencias.

El estadístico de la prueba se calcula según la ecuación:

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(\text{Observada}_i - \text{Teórica}_i)^2}{\text{Teórica}_i}$$

Donde la región de aceptación de H_0 es:

$$\chi^2 < \chi^2_t(r-1)(k-1)$$

$r = \text{n}^\circ \text{ de filas}$

$k = \text{n}^\circ \text{ columnas}$

Si el P valor es mayor que α , se acepta la H_0 y se concluye que las variables son independientes, y por tanto se comportan de un modo distinto. Por el contrario, si el P valor es menor que α , se rechaza H_0 y se concluye que las variables son dependientes.

2. TEST DE ANOVA

El análisis de la varianza (ANOVA) se usa para contrastar la hipótesis nula de que las medias de las distintas poblaciones coinciden.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \quad \alpha=0,05$$

El estadístico de la prueba es F, que se calcula como:

$$F = \frac{CME}{CMI}$$

$$CME = \frac{\sum n_i (X_i - \bar{X})^2}{k - 1}$$

$$CMI = \frac{\sum (X_{ij} - \bar{X}_i)^2}{n - k}$$

La región de aceptación de H_0 es:

$$F \leq F_{k-1, n-k, \alpha}$$

Si el P valor es mayor que α , se acepta la H_0 y se concluye que las medias son iguales, y por tanto no hay diferencias. Por el contrario, si el P valor es menor que α , se rechaza H_0 y se concluye que existen diferencias significativas entre las medias.

3. ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER

Es un método no paramétrico que supone que los sujetos censurados se habrían comportado del mismo modo que los seguidos hasta que se produjo el evento. La función de Kaplan-Meier es la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo.

Para comparar dos o más curvas de supervivencia se emplean diversos test de hipótesis que plantean como hipótesis nula que los grupos que se comparan tienen igual supervivencia, siendo la más empleada la de log-Rank, que tiene en cuenta las diferencias de supervivencia entre los grupos en todos los puntos que dura el seguimiento. Se emplea la prueba de Chi-cuadrado para analizar las pérdidas observadas y esperadas.

4. REGRESIÓN DE COX

La regresión de Cox, también llamada modelo de riesgos proporcionales, está indicado su uso cuando la variable dependiente esté relacionada con la supervivencia de un grupo de sujetos o, en general, con el tiempo que transcurre hasta que se produce en ellos un suceso o evento. Se usa para valorar simultáneamente el efecto independiente de una serie de variables explicativas o factores pronósticos sobre esta supervivencia (es decir, sobre la tasa de mortalidad) o sobre la tasa de ocurrencia de otro fenómeno que vaya ocurriendo tras un periodo de tiempo variable en cada sujeto.

La regresión de Cox es la extensión multivariable del análisis de supervivencia para evaluar de manera general variables dependientes del tipo "tiempo hasta un suceso o evento", y usa modelos de regresión, próximos al modelo de regresión logística. Es una técnica que permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de ocurrencia del suceso de interés.

La ecuación de la regresión de Cox es:

$$\ln(\lambda_t) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p$$

5. ANÁLISIS DISCRIMINANTE

El análisis discriminante pretende la obtención de un valor teórico a través de la combinación lineal de dos o más variables independientes que discrimine entre los grupos definidos por la variable dependiente. La discriminación se obtiene de la ponderación del valor teórico para cada variable independiente de forma que se maximice la varianza entre grupos frente a la varianza intra-grupos. El modelo discriminante de Fisher se define en la ecuación:

$$D = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

Donde D: Variable dependiente, toma la puntuación del discriminante

β_0 = Constante, valor promedio de la variable dependiente cuando las variables explicativas valen cero.

β_k = Parámetros que acompañan a la variable X_k , incremento medio de la variable dependiente cuando aumenta una unidad y las demás variables explicativas permanecen constantes

X_k = Variable explicativa.

El análisis discriminante multiplica cada variable independiente por su coeficiente de ponderación y suma todos los productos junto con la constante. El resultado es la puntuación D del discriminante para cada observación en el análisis. El promedio de las puntuaciones para un grupo se conoce como centroide. Existen tantos centroides como grupos clasifica el discriminante. Los centroides muestran la situación más común para cualquier observación de grupo determinado, y una comparación de los centroides

muestra lo alejados que se muestran los grupos dentro de la dimensión que se está contrastando.

Para comprobar si las medias de los grupos son distintas se emplea el test de Lambda de Wilks. Este test se basa en una medida entre la distancia de dos centroides. Se calcula comparando las distribuciones de las puntuaciones discriminantes D . Si el solapamiento de las dos distribuciones es pequeño, la función estará clasificando los dos grupos correctamente.

Los objetivos del análisis discriminante son:

1. Determinar si existen diferencias significativas entre dos o más grupos sobre un conjunto de variables
2. Determinar cuál de las variables independientes cuantifica mejor las diferencias entre los grupos.

Se debe cumplir cuatro hipótesis sobre el modelo discriminante:

1. Normalidad de las variables independientes

Las variables independientes deben seguir una distribución normal. Para comprobar la normalidad se utiliza el test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk.

2. Matrices de covarianzas iguales

La hipótesis inicial es determinar que las matrices de covarianzas son iguales. Las matrices de covarianzas distintas pueden empeorar el proceso de clasificación. Para comprobar si las matrices de covarianzas son iguales se utiliza la prueba de Box. El estadístico de la prueba es M , que carece de distribución muestral conocida, puede transformarse en un estadístico F e interpretarse por la distribución F de Snedecor.

3. Multicolinealidad

La hipótesis de partida enuncia que no debe existir elevada correlación entre las variables explicativas, es decir, que no puede darse multicolinealidad. Este problema consiste en que las variables independientes estén altamente relacionadas entre sí, y en caso de que aparezca, afecta a la estimación de los coeficientes de ponderación de las variables independientes.

Se realizan tres pruebas independientes a las variables explicativas para comprobar la presencia de multicolinealidad:

- Matriz de correlación: Representa los coeficientes de correlación de Pearson entre las variables explicativas.

$$R_{X1,X2} = \frac{\sum (X1_i - \bar{X1})(X2_i - \bar{X2})}{\sqrt{\sum (X1_i - \bar{X1})^2 \sum (X2_i - \bar{X2})^2}}$$

Donde la matriz quedaría como:

$$\begin{array}{c} \begin{array}{cccc} & X1 & X2 & X3 & \dots \end{array} \\ \begin{array}{c} X1 \\ X2 \\ X3 \\ \dots \end{array} \begin{pmatrix} 1 & R_{X2,X1} & R_{X3,X1} & R_{\dots,X1} \\ R_{X1,X2} & 1 & R_{X3,X2} & R_{\dots,X2} \\ R_{X1,X3} & R_{X2,X3} & 1 & R_{\dots,X3} \\ R_{X1,\dots} & R_{X2,\dots} & R_{X3,\dots} & 1 \end{pmatrix} \end{array}$$

Para identificar la presencia de multicolinealidad, se debe comprobar si existe algún valor $R_{(xi, xj)}$ por debajo de la diagonal principal que supere el valor crítico de 0.7. En caso de que se halle uno o más coeficientes R que superen en valor crítico, se concluirá que las variables que generan ese coeficiente provocan multicolinealidad del tipo “una variable con otra”.

- Matriz inversa de correlación: Es la inversa de la matriz de correlación.

Los términos de la diagonal principal R_{ii}^{-1} son:

$$R_{ii}^{-1} = \frac{1}{1 - R_{i-resto}^2}$$

Para determinar la existencia del problema de multicolinealidad, basta con comprobar si uno o más $R_{ii}^{-1} < 10$. En caso de que esto suceda, la variable que lo origina provoca multicolinealidad del tipo “una variable con el resto”.

- Método de Belsey, Kuh y Welsch: Este método se basa en los autovalores de la matriz de correlación. Se define el índice de acondicionamiento (IC) como:

$$I.C. = \sqrt{\frac{\lambda_{max}}{\lambda_{min}}}$$

Para comprobar la presencia del problema de multicolinealidad por este método, se tendrá que observar $IC > 10$. En caso de que $IC > 10$ se concluirá que hay multicolinealidad del tipo “todas las variables entre todas”.

Se debe comprobar el nivel de significación. Para ello se utiliza comúnmente las medidas de lambda de Wilks. El estadístico lambda de Wilks expresa el porcentaje de la variabilidad total no debida a las diferencias entre grupos. Si el estadístico toma valores cercanos a 1 se entiende que las medias de los centroides son iguales, y si se acerca a 0 que son distintos.

$$\Lambda = \frac{\text{Suma de cuadrados intragrupos}}{\text{Suma de cuadrados total}}$$

Posteriormente se valora el ajuste global del modelo. Esto consiste en ver cuántas observaciones se han clasificado correctamente respecto del total. Este ratio de acierto puede ponderarse si el tamaño de los grupos son muy diferentes(162).

E. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

Se identificaron un total de 4065 pacientes con lesiones angiográficamente severas en ramas secundarias entre los años 2013 y 2015 (figura II.1.), ambos inclusive. Tras revisar las historias clínicas y coronariografías de los pacientes, se excluyeron: 1752 pacientes (43.0%) por presentar lesiones no revascularizadas en otras arterias, 698 pacientes (17.1%) por presentar como indicación de la coronariografía inicial un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, 375 pacientes (9.2%) por tener CABG previa, 96 pacientes (2.3%) por presentar reestenosis de stent implantado previamente en la rama secundaria a estudiar, 220 pacientes (5.4%) con lesiones en ramas secundarias afectando a la bifurcación con una rama principal, 108 pacientes (2.6%) por valvulopatías severas, 121 pacientes (2.9%) por presentar indicación quirúrgica y 33 pacientes (0.8%) por oclusiones crónicas en la rama secundaria.

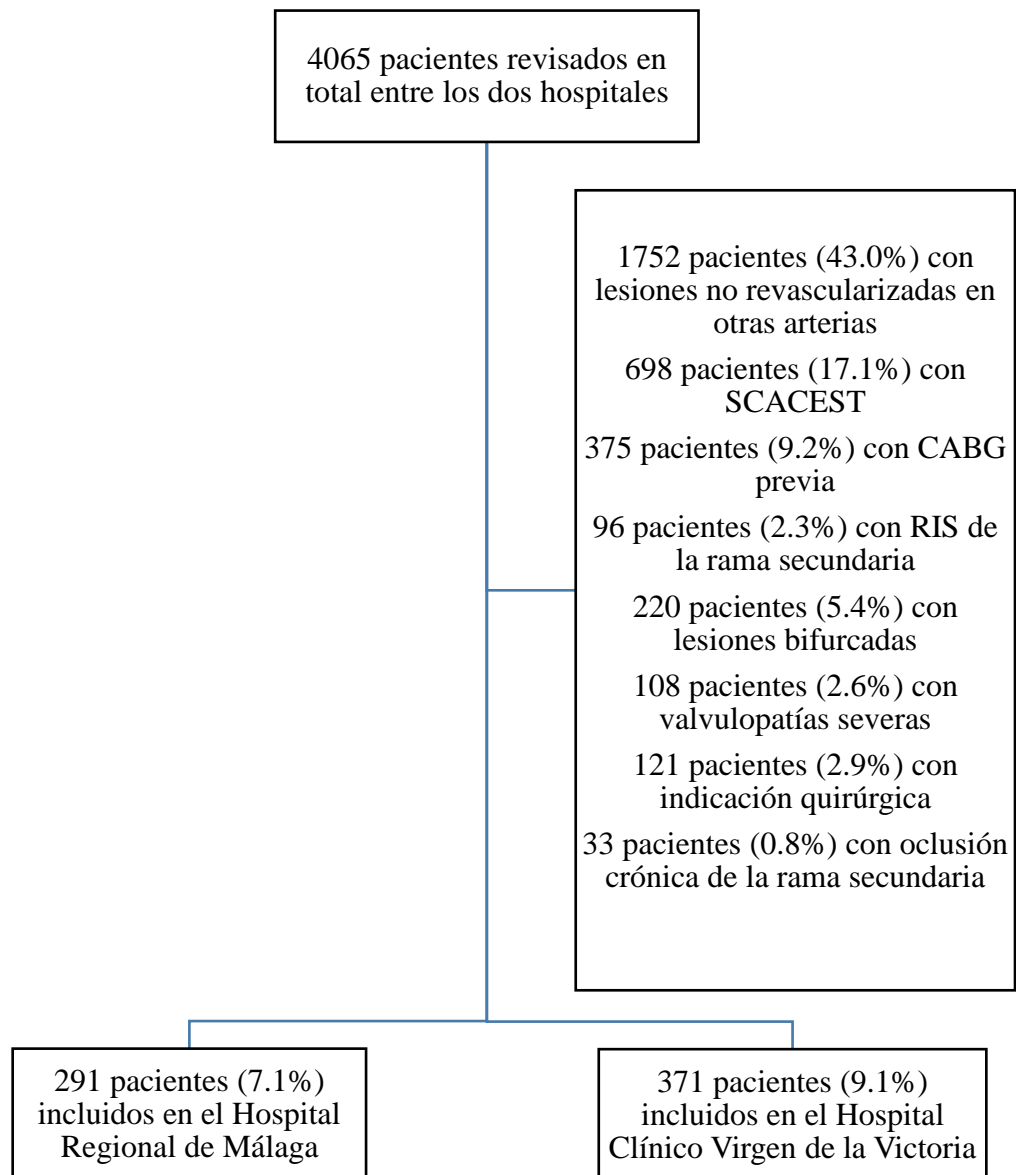


Figura II.1. Pacientes incluidos y excluidos del estudio.

Finalmente se incluyeron 662 pacientes con 679 lesiones angiográficamente severas en ramas secundarias (16.3% del total revisado), 291 pacientes del Hospital Regional de Málaga y 371 pacientes del Hospital Clínico Virgen de la Victoria (figura II.2.).

1.1. Características clínicas basales

Las características clínicas de los pacientes se recogen en la Tabla II.1. La edad media (Figura II.2.) fue de 64.4 ± 10.7 años (rango 36–90 años), con un predominio de sexo masculino (521 pacientes, 78.7%). El factor de riesgo más frecuente fue la hipertensión arterial (444 pacientes, 67.1%) seguido del tabaquismo (373 pacientes, 56.3%). Destaca un índice de masa corporal (IMC) alto, con un valor medio cercano al nivel de obesidad (29.2 ± 5.4 kg/m²). El 34.6% de los pacientes incluidos eran diabéticos con un bajo porcentaje de diabéticos insulín-dependientes. La mayoría de los pacientes no presentaban cardiopatía isquémica previa, con un 17.4% de pacientes con revascularización percutánea previa y un 9.1% de pacientes con IAM previo.

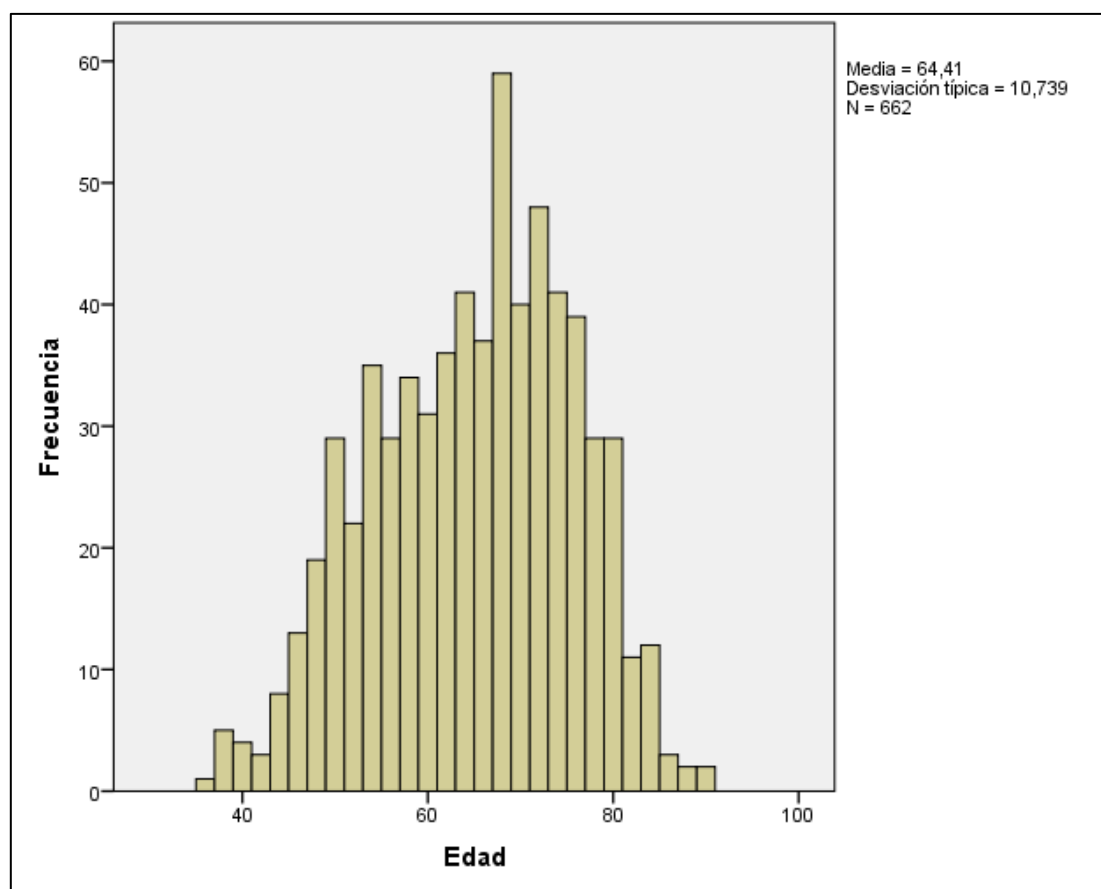


Figura II.2. Distribución del número de pacientes por edad.

Tabla II.1. Características clínicas de los pacientes.

Variables	Pacientes (n=662)
Edad media (años)	64.4 ± 10.7
Sexo masculino (%)	521 (78.7%)
Peso medio (kg)	80.8 ± 15.1
IMC medio (kg/m ²)	29.2 ± 5.4
HTA (%)	444 (67.1%)
Dislipemia (%)	342 (51.7%)
Diabetes (%)	229 (34.6%)
Diabetes en tratamiento con insulina (%)	51 (7.7%)
Tabaquismo (%)	373 (56.3%)
Antecedentes familiares de CI precoz (%)	57 (8.6%)
EPOC (%)	52 (7.9%)
Enfermedad arterial periférica (%)	17 (2.6%)
Insuficiencia renal crónica (%)	110 (16.6%)
IAM previo (%)	60 (9.1%)
Revascularización percutánea previa (%)	115 (17.4%)
ACV o AIT previo (%)	11 (1.7%)
Neoplasia (%)	27 (4.1%)
Test de isquemia previo (%)	116 (17.5%)
• Positivo	102 (15.4%)
• No concluyente	5 (0.7%)
• Negativo	9 (1.3%)

La indicación clínica más frecuente para la realización de coronariografía (Tabla II.2.) fue el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (499 pacientes, 75.2%), predominando el IAM no Q (329 pacientes, 49.7%).

Tabla II.2. Indicación de coronariografía.

Indicación de coronariografía (n=662 pacientes)	
Angina estable (%)	164 (24.8%)
SCASEST (%)	498 (75.2%)
• Angina inestable (%)	169 (25.5%)
• IAM no Q	329 (49.7%)

1.2.Características angiográficas

Se incluyeron 679 lesiones angiográficamente severas en ramas secundarias pertenecientes a 662 pacientes. La localización más frecuente (Figura II.3. y Tabla II.3.) fue la primera rama marginal (209 lesiones, 30.8%), seguido de la primera diagonal (139 lesiones, 20.5%).

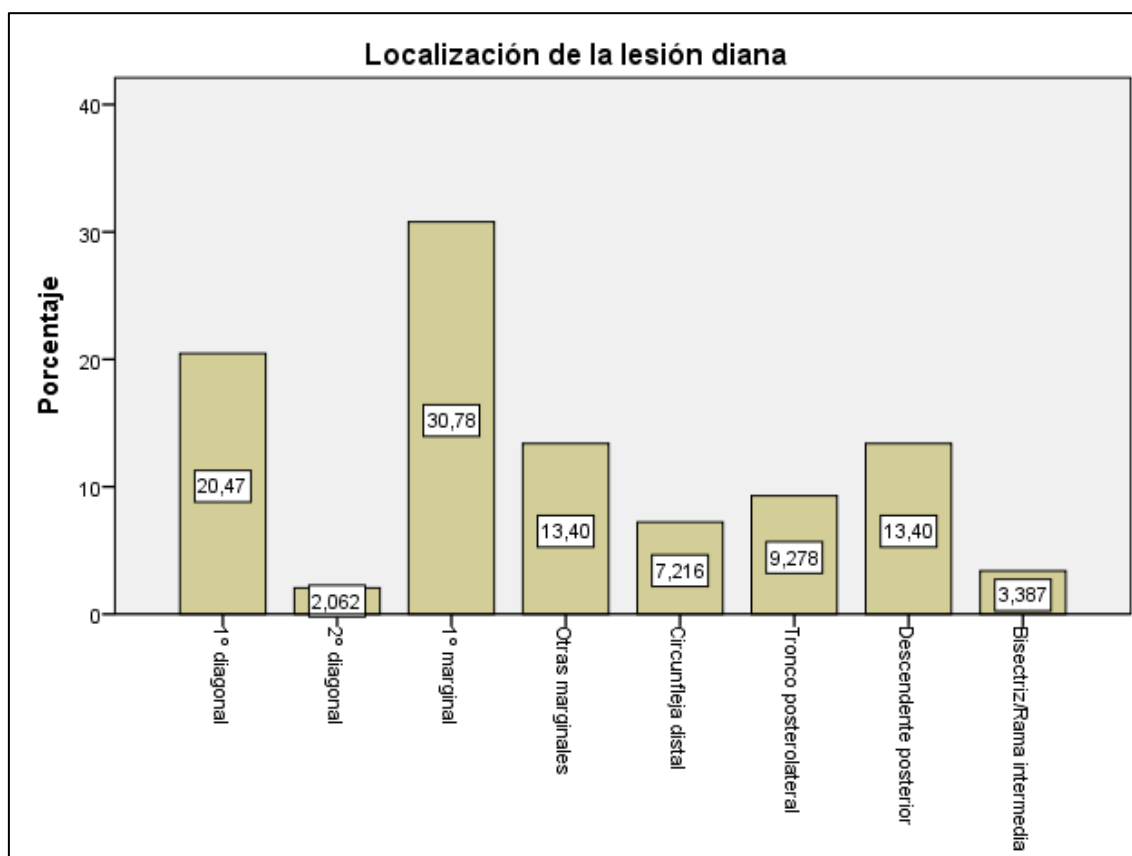


Figura II.3. Localización (%) de las lesiones incluidas.

Tabla II.3. Localización (número absoluto y porcentaje) de las lesiones incluidas.

Localización	Lesiones (n=679)
1º diagonal (%)	139 (20.5%)
2º diagonal (%)	14 (2.1%)
1º marginal (%)	209 (30.8%)
Otras marginales (%)	91 (13.4%)
Circunfleja distal (%)	49 (7.2%)
Troncos posterolaterales (%)	63 (9.3%)
Descendente posterior (%)	91 (13.4%)
Rama intermedia o bisectriz (%)	23 (3.4%)

El 41.2% de los pacientes sólo presentaban lesión en una rama secundaria en la coronariografía índice (Tabla II.4.), mientras que el 58.7% además tenían una lesión en alguna arteria principal, siendo la más frecuente la afectación de la arteria descendente anterior en 242 pacientes (36.6%). El SYNTAX score basal medio fue 7.37 ± 5.65 .

Tabla II.4. Afectación de arterias coronarias principales.

Pacientes (n=662)	
Nº de arterias principales enfermas (%)	
• Ninguna	273 (41.2%)
• Una	261 (39.4%)
• Dos	96 (14.5%)
• Tres	32 (4.8%)
Afectación de tronco coronario izquierdo	14 (2.1%)
Afectación de descendente anterior	242 (36.6%)
Afectación de circunfleja	132 (19.9%)
Afectación de coronaria derecha	161 (24.3%)
SYNTAX score basal	7.37 ± 5.65

En el 26.4% de los casos la lesión localizada en la rama secundaria fue catalogada como arteria “responsable” del evento en base a los hallazgos electrocardiográficos, test de isquemia previamente realizados o la existencia de datos angiográficos de culpabilidad (rotura de placa, trombo), mientras que en el 35.5% se identificó otra arteria responsable y en el 38.1% no se pudo llegar a determinar. En tan sólo el 0.4% se realizó guía de presión para la valoración funcional. Las características angiográficas de las ramas secundarias y las lesiones se recogen en la Tabla II.5. El diámetro de referencia medio fue 2.48 ± 0.31 mm y la longitud de la lesión 13.95 ± 5.33 mm. El calibre medio de las arterias principales fue 3.16 ± 0.42 mm, y el cociente rama secundaria/vaso principal 0.78 ± 0.09 .

Tabla II.5. Características angiográficas de las lesiones de ramas secundarias incluidas.

Variables	Lesiones (n=679)
Culpable del evento (%)	
• No	241 (35.5%)
• Sí	179 (26.4%)
• Indeterminado	259 (38.1%)
Valoración mediante FFR	3 (0.4%)
Localización de la lesión en la rama secundaria (%)	
• Mitad distal	59 (8.7%)
• Mitad proximal	620 (91.3%)
Calcificación severa (%)	126 (18.5%)
Lesión tipo C	167 (24.5%)
Diámetro de referencia (mm)	2.48 ± 0.31
Porcentaje de estenosis (%)	83.90 ± 11.76
Diámetro luminal mínimo	0.38 ± 0.28
Longitud de la lesión (mm)	13.95 ± 5.33
Diámetro de la arteria principal (mm)	3.16 ± 0.42
Cociente diámetro rama secundaria / rama principal	0.78 ± 0.09

1.3.Características relativas al intervencionismo

Como se observa en la Figura II.4., de las 679 lesiones incluidas se realizó revascularización percutánea en 430 casos (63.3%) y tratamiento conservador sin revascularización percutánea en 249 casos (36.7%). De las 430 lesiones en las que se realizó revascularización percutánea, en la mayoría se implantó un stent farmacoactivo (320 lesiones, 74.4%). En el 21.6% de las lesiones se implantó un stent convencional, en 3.2% se realizó tratamiento con balón farmacoactivo y sólo en el 0.7% se realizó angioplastia simple (Tabla II.6.). No se produjo ninguna complicación mayor durante el tratamiento de la rama secundaria, con un 2.5% de complicaciones menores: 9 casos de disección con compromiso de flujo de la rama secundaria y 2 casos de no-reflow. Cinco disecciones pudieron ser tratadas mediante implante de stent en la rama secundaria y en cuatro casos hubo que tratar además el vaso principal por afectación de éste.

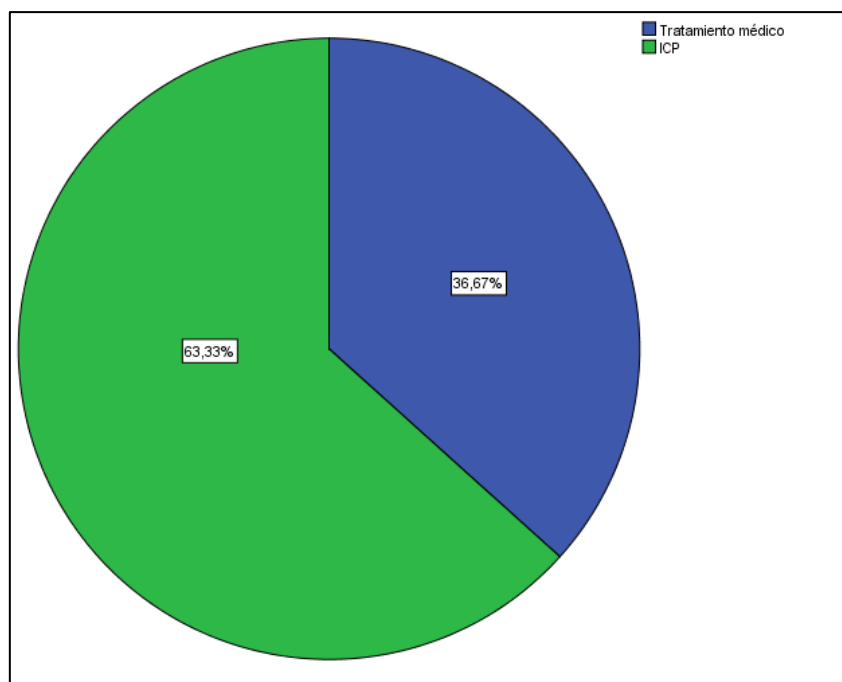


Figura II.4. Tipo de tratamiento (%) realizado sobre las lesiones severas de ramas secundarias.

Tabla II.6. Tratamiento percutáneo realizado sobre las lesiones de ramas secundarias.

Variables	Lesiones de ramas secundarias tratadas mediante ICP (n=430)
Tipo de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> • ACTP simple • BMS • DES • DEB 	<p>3 (0.7%)</p> <p>93 (21.6%)</p> <p>320 (74.4%)</p> <p>14 (3.2%)</p>
Nº de stents/lesión	1.13 ± 0.37 (rango 1-3)
Diámetro del stent (mm)	2.57 ± 0.35 mm
Longitud del stent (mm)	18.6 ± 6.7 mm
Complicaciones <ul style="list-style-type: none"> • Disección • No-reflow 	<p>11 (2.5%)</p> <p>9 (2.0%)</p> <p>2 (0.5%)</p>

En todos los casos se realizó revascularización completa de las lesiones localizadas en arterias epicárdicas mayores. Además, en cuatro pacientes hubo que realizar tratamiento percutáneo debido a complicaciones en el tratamiento de la rama secundaria. Se realizó intervencionismo sobre el tronco coronario izquierdo en 14 pacientes (2.1%), descendente anterior 244 pacientes (36.8%), circunfleja 133 pacientes (20.0%) y coronaria derecha 162 pacientes (24.4%). En la mayoría de los casos se utilizaron stents farmacoactivos. El SYNTAX score medio posterior al intervencionismo fue 1.23 ± 1.90 (Tabla II.7.).

Tabla II.7. Tratamiento percutáneo realizado sobre las lesiones localizadas en arterias epicárdicas mayores.

Pacientes (n=662)	
Nº de arterias principales revascularizadas	
• Ninguna	269 (40.6%)
• Una	265 (40.0%)
• Dos	96 (14.5%)
• Tres	32 (4.8%)
ICP de tronco coronario izquierdo	14 (2.1%)
ICP de descendente anterior	244 (36.8%)
ICP de circunfleja	133 (20.0%)
ICP de coronaria derecha	162 (24.4%)
Tipo de stents implantados	
• BMS	57 (8.6%)
• DES	331 (50%)
SYNTAX score post-intervencionismo	1.23 ± 1.90 (mediana 0)

1.4.Función sistólica de VI y tratamiento farmacológico al alta

Como se observa en la Figura II.5., la mayoría de los pacientes presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada al alta (543 pacientes, 83.6%). De los 119 pacientes restantes, 9.4% presentaban disfunción leve de ventrículo izquierdo, 3.3% disfunción moderada y 3.5% disfunción severa.

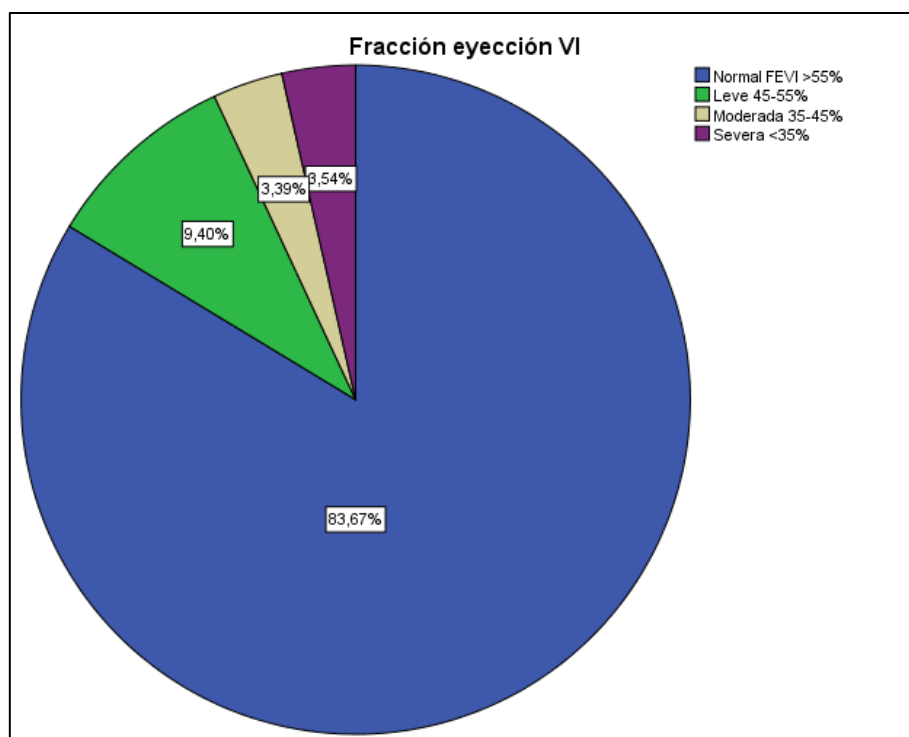


Figura II.5. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta (% de pacientes para cada categoría)

En la Tabla II.8. se recoge el tratamiento farmacológico prescrito al alta. Prácticamente casi todos los pacientes se encontraban en tratamiento antiagregante con AAS (97.4%), siendo el clopidogrel el segundo antiagregante más usado (62.1%). A la mayor parte de los pacientes se les prescribió tratamiento con estatinas, betabloqueantes e IECA/ARA-II.

Tabla II.8. Tratamiento farmacológico prescrito al alta.

Fármacos al alta	% Pacientes (n=662)
Ácido acetilsalicílico (AAS)	97.4%
Clopidogrel	62.1%
Ticagrelor	18.2%
Prasugrel	12.3%
Anticoagulantes orales	4.9%
Betabloqueantes	80.4%
Calcioantagonistas	19.3%
Nitratos	20.9%
IECA/ARA-II	74.9%
Estatinas	92.3%
Diuréticos	15.6%
Ranolazina	3.9%
Ivabradina	5.4%
Antiarrítmicos	2.3%

En la Figura II.6. se puede observar el número de fármacos antiisquémicos prescritos al alta, teniendo en consideración los betabloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, ranolazina, ivabradina y otros: ningún fármaco 6.3%, un fármaco 65.1%, dos fármacos 22.4%, tres fármacos 5.6% y cuatro o más fármacos 0.6%.

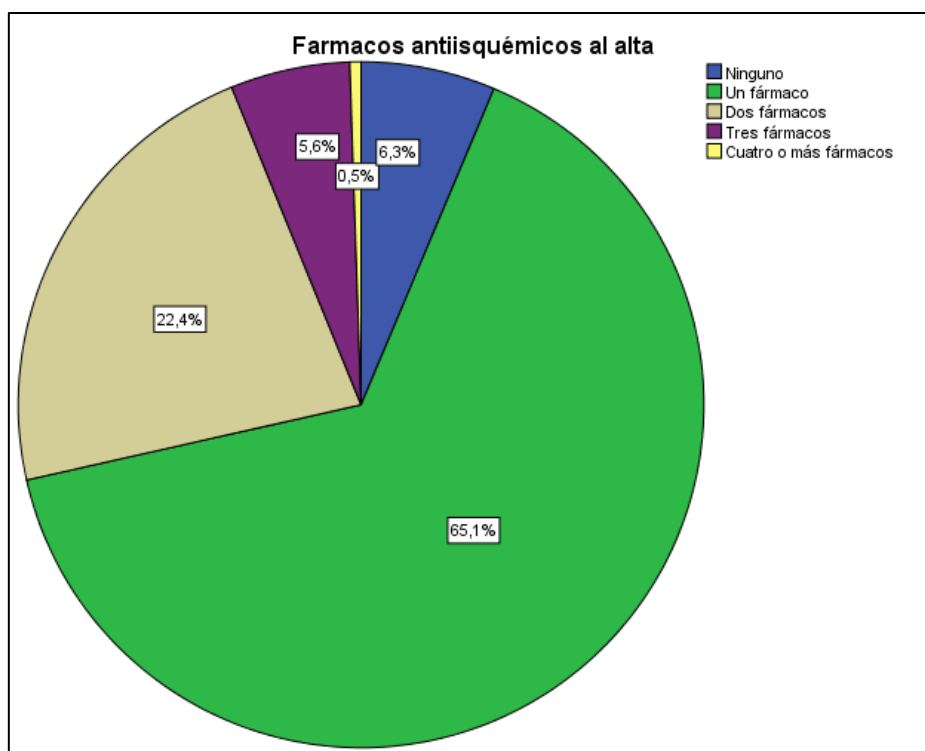


Figura II.6. Número de fármacos antiisquémicos prescritos al alta.

2. ANÁLISIS Y COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

2.1. Características clínicas basales

Como se ha comentado previamente, de las 679 lesiones en 430 se realizó tratamiento percutáneo (420 pacientes) mientras que en 249 lesiones se realizó tratamiento conservador (242 pacientes). En la Tabla II.9. se recogen las principales características clínicas de ambos grupos de tratamiento. Como se puede observar, no hubo diferencias en la edad media de los pacientes; aunque si se objetivan diferencias en algunas variables clínicas como la presencia de hipertensión arterial, superior en el grupo de tratamiento conservador (72.3% vs 64.0%, $p=0.029$), el tabaquismo, más prevalente en el grupo de tratamiento percutáneo (50.4% vs 59.8%, $p=0.020$) o la presencia de infarto previo, mayor en el grupo de tratamiento conservador (13.6% vs 6.4%, $p=0.002$). Sin embargo, la presencia de diabetes mellitus, hipercolesterolemia o la presencia de revascularización

percutánea previa fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con test de isquemia realizado previo a la coronariografía.

Tabla II.9. Comparación de las características clínicas de los pacientes en que se llevó a cabo tratamiento conservador (tratamiento médico) o revascularización percutánea (ICP).

Variables	Tratamiento médico (n=242)	ICP (n=420)	p
Edad media (años)	65.1±10.2	63.9±10.9	0.163
Sexo masculino (%)	182 (75.2%)	339 (80.7%)	0.096
Peso medio (kg)	80.0±13.3	81.3±16.1	0.309
IMC medio (kg/m2)	28.6±4.3	29.5±5.9	0.095
HTA (%)	175 (72.3%)	269 (64.0%)	0.029
Dislipemia (%)	130 (53.7%)	212 (50.5%)	0.421
Diabetes (%)	87 (36.0%)	142 (33.8%)	0.577
Diabetes en tratamiento con insulina (%)	25 (10.3%)	26 (6.2%)	0.054
Tabaquismo (%)	122 (50.4%)	251 (59.8%)	0.020
Antecedentes familiares de CI precoz (%)	17 (7.0%)	40 (9.5%)	0.270
EPOC (%)	21 (8.7%)	31 (7.4%)	0.550
Enfermedad arterial periférica (%)	10 (4.1%)	7 (1.7%)	0.053
Insuficiencia renal crónica (%)	38 (15.7%)	72 (17.1%)	0.632
IAM previo (%)	33 (13.6%)	27 (6.4%)	0.002
Revascularización percutánea previa (%)	48 (19.8%)	67 (16.0%)	0.204
ACV o AIT previo (%)	5 (2.1%)	6 (1.4%)	0.382
Neoplasia (%)	9 (3.7%)	18 (4.3%)	0.723
Test de isquemia previo (%)	42 (17.3%)	74 (17.6%)	0.981
• Positivo	34 (14.0%)	68 (16.1%)	0.588
• No concluyente	2 (0.8%)	3 (0.7%)	
• Negativo	6 (2.4%)	3 (0.7%)	

La indicación de la coronariografía índice fue similar en ambos grupos de tratamiento (Figura II.7.), siendo el motivo más frecuente el SCASEST (73.6% vs 76.4%) y dentro de éste el IAM no Q (48.8% vs 50.2%).

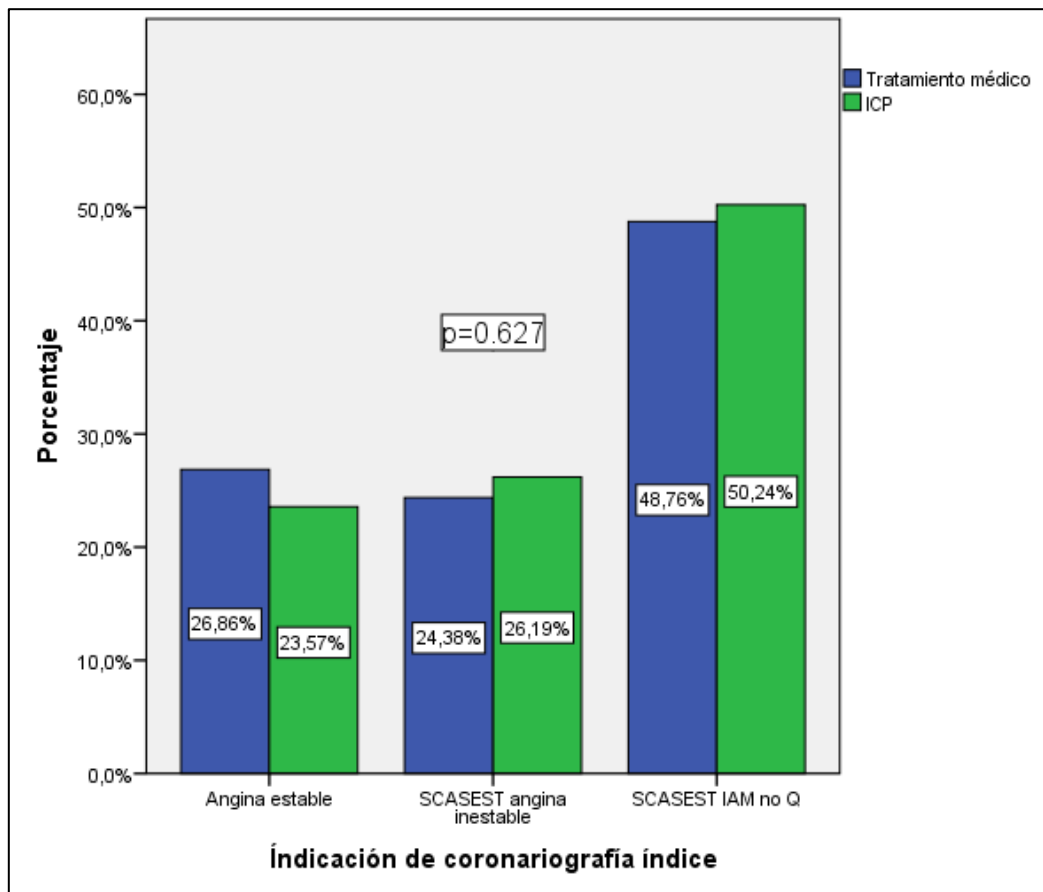


Figura II.7. Indicación de coronariografía por angina estable o SCASEST (angina inestable e IAM no Q) en cada grupo de tratamiento.

2.2.Características angiográficas

En la Figura II.8. se representa la localización de las lesiones en las diferentes ramas secundarias clasificadas según pertenecieran al grupo de tratamiento conservador o tratamiento percutáneo. La rama secundaria en la que mayor número de ocasiones se optó por tratamiento percutáneo fue la obtusa marginal (14.8% vs 40.0%, $p<0.0001$).

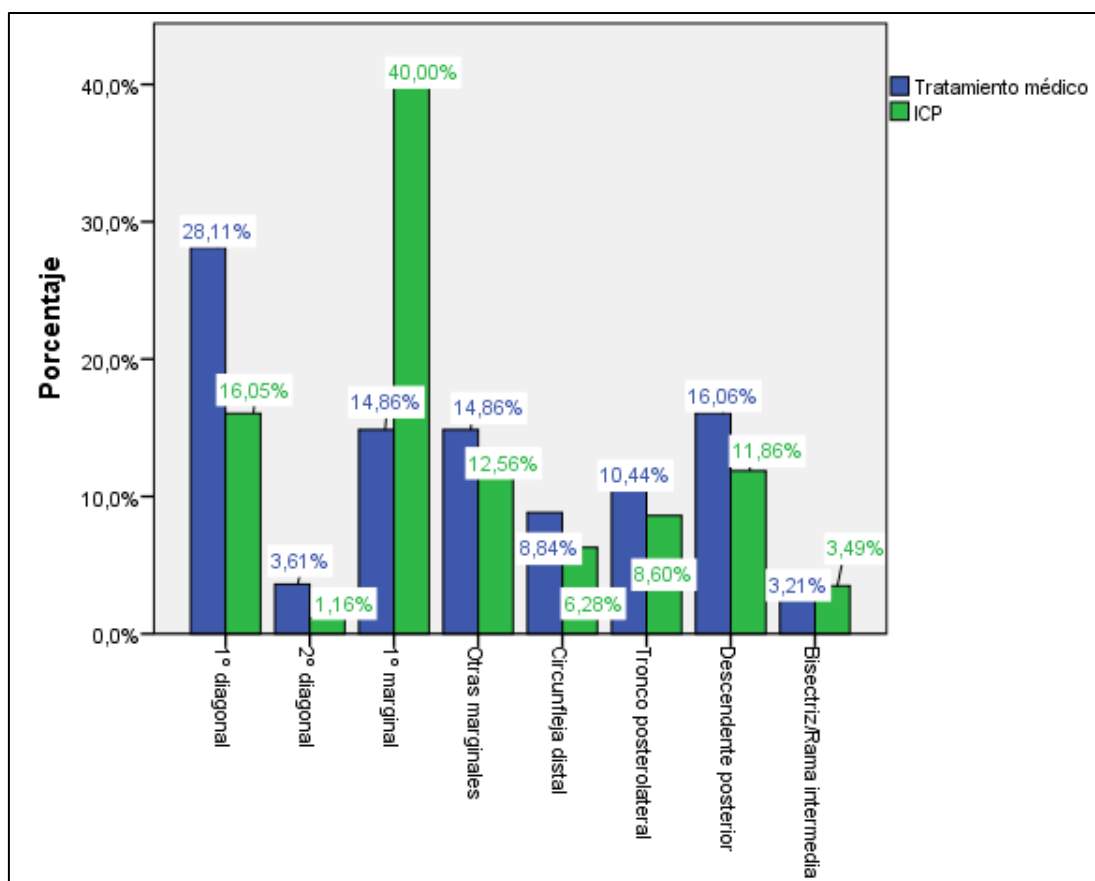


Figura II.8. Localización de las lesiones de ramas secundarias en ambos grupos de tratamiento.

La mayoría de los pacientes en los que se realizó tratamiento percutáneo de la lesión de rama secundaria no presentaban lesiones en las ramas principales (Tabla II.10), mientras que entre los pacientes en los que se hizo tratamiento médico predominaban aquellos con una lesión en un vaso principal. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento al analizar la presencia de lesiones en el tronco coronario izquierdo, descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha de forma individual, ni tampoco en la valoración del SYNTAX score medio basal.

Tabla II.10. Afectación de arterias coronarias principales en ambos grupos de tratamiento.

Variables	Tratamiento médico (n=242)	ICP (n=420)	p
Nº de arterias principales enfermas (%)			
• Ninguna	93 (38.4%)	180 (42.9%)	0.015
• Una	112 (46.3%)	149 (35.4%)	
• Dos	31 (12.8%)	65 (15.4%)	
• Tres	6 (2.5%)	26 (6.1%)	
Afectación de tronco coronario izquierdo	6 (2.5%)	8 (1.9%)	0.621
Afectación de descendente anterior	81 (33.5%)	161 (38.3%)	0.211
Afectación de circunfleja	40 (16.5%)	92 (21.9%)	0.072
Afectación de coronaria derecha	64 (26.4%)	97 (23.0%)	0.299
SYNTAX score basal	7.3±5.5	7.5±5.8	0.678

La mayoría de las lesiones de ramas secundarias que se pudieron identificar como “arterias responsables” del evento, en base a tests de isquemia previos o bien a hallazgos electrocardiográficos o angiográficos, se revascularizaron de forma percutánea; mientras que, entre aquellas que no se consideraban responsables o bien no se pudo determinar, fue más frecuente el tratamiento médico. Como se observa en la Tabla II.11., las lesiones en las que se realizó ICP se encontraban localizadas en la mitad proximal de la rama secundaria (86.3% vs 94.2%, $p<0.0001$) y presentaban mayor diámetro de referencia (2.31 ± 0.17 mm vs 2.57 ± 0.34 mm, $p<0.0001$), mayor longitud de la lesión (12.54 ± 3.72 mm vs 14.77 ± 5.93 mm, $p<0.0001$), mayor severidad de estenosis ($78.6\pm10.8\%$ vs $86.9\pm11.1\%$, $p<0.0001$) y menor diámetro luminal mínimo (0.48 ± 0.25 mm vs 0.33 ± 0.28 mm, $p<0.0001$). Además, el calibre del vaso principal del que dependía la rama

secundaria fue significativamente mayor en el grupo de ICP (3.12 ± 0.43 mm vs 3.19 ± 0.41 mm, $p=0.036$) así como el cociente entre el diámetro de la rama secundaria y la rama principal, es decir, aquellos casos en el que el tamaño de la rama secundaria se asemejaba más a la arteria principal (0.75 ± 0.09 vs 0.81 ± 0.08 , $p<0.0001$).

Tabla II.11. Características angiográficas de las lesiones de ramas secundarias en ambos grupos de tratamiento.

Variables	Tratamiento médico (n=249)	ICP (n=430)	p
Culpable del evento (%)			
• No	109 (43.8%)	132 (30.7%)	<0.0001
• Sí	32 (12.9%)	147 (34.2%)	
• Indeterminado	108 (43.4%)	151 (35.1%)	
Localización de la lesión en la rama secundaria (%)			
• Mitad distal	34 (13.7%)	25 (5.8%)	<0.0001
• Mitad proximal	215 (86.3%)	405 (94.2%)	
Calcificación severa (%)	49 (19.6%)	77 (17.9%)	0.578
Lesión tipo C	65 (26.1%)	102 (23.7%)	0.522
Diámetro de referencia (mm)	2.31 ± 0.17	2.57 ± 0.34	<0.0001
Porcentaje de estenosis (%)	78.6 ± 10.8	86.9 ± 11.1	<0.0001
Diámetro luminal mínimo (mm)	0.48 ± 0.25	0.33 ± 0.28	<0.0001
Longitud de la lesión (mm)	12.54 ± 3.72	14.77 ± 5.93	<0.0001
Diámetro de la arteria principal (mm)	3.12 ± 0.43	3.19 ± 0.41	0.036
Cociente diámetro rama secundaria / rama principal	0.75 ± 0.09	0.81 ± 0.08	<0.0001

2.3. Características relativas al intervencionismo

En la Tabla II.12. se recoge el tratamiento realizado sobre las lesiones localizadas en arterias principales. No existen diferencias entre ambos grupos de tratamiento en el porcentaje de pacientes en los que se realizó intervencionismo sobre tronco coronario izquierdo, descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha.

Tabla II.12. Tratamiento percutáneo realizado sobre las lesiones localizadas en arterias epicárdicas mayores entre ambos grupos de tratamiento.

Variables	Tratamiento médico (n=242)	ICP (n=420)	p
ICP de tronco coronario izquierdo	6 (2.5%)	8 (1.9%)	0.621
ICP de descendente anterior	84 (34.7%)	160 (38.1%)	0.385
ICP de circunfleja	38 (15.7%)	90 (21.4%)	0.072
ICP de coronaria derecha	60 (24.8%)	92 (21.9%)	0.395
Tipo de stent implantado			
• BMS	26 (17.6%)	31 (12.9%)	0.209
• DES	122 (82.4%)	209 (87.1%)	

2.4. Función sistólica de VI y tratamiento farmacológico al alta

No se observaron diferencias significativas en la presencia de fracción de eyección conservada o disfunción ventricular entre los pacientes sometidos a tratamiento conservador y tratamiento percutáneo (Figura II.9.).

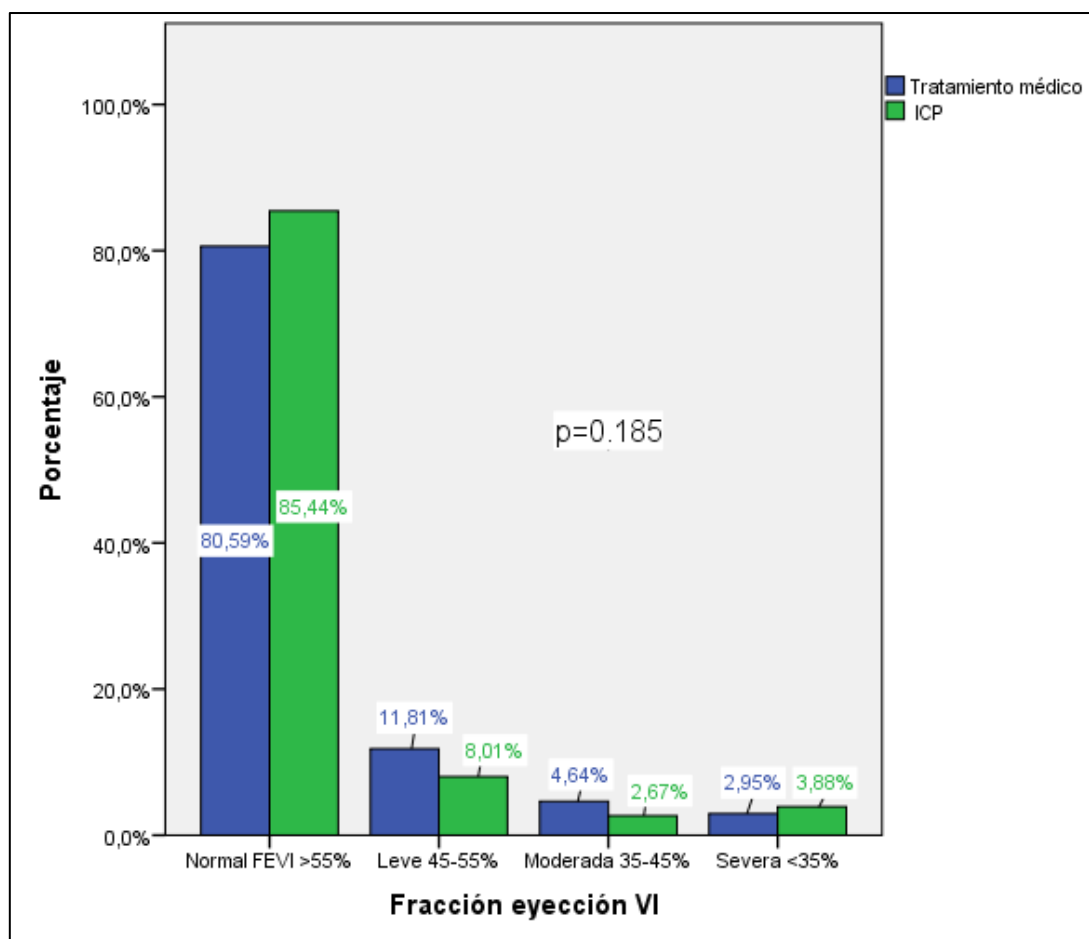


Figura II.9. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta (% de pacientes para cada categoría).

Respecto al tratamiento farmacológico prescrito al alta (Tabla II.13), hubo un mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con ácido acetilsalicílico en el grupo de tratamiento percutáneo respecto al grupo de tratamiento conservador (93.9% versus 99.4%, $p<0.0001$). De igual forma, el clopidogrel, el segundo antiagregante más utilizado, fue prescrito en un mayor número de pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento percutáneo (54.2% versus 66.8%, $p=0.003$). No hubo diferencias significativas en el uso de ticagrelor o prasugrel.

En el grupo de ICP hubo un mayor porcentaje de pacientes con betabloqueantes (75.9% versus 83.0%, $p=0.042$) y estatinas (88.2% versus 94.7%, $p=0.005$) prescritas al alta, mientras que en el grupo de tratamiento médico fue más frecuente el uso de nitratos (32.5% versus 14.0%, $p<0.0001$) y ranolazina (7.5% versus 1.7%, $p<0.0001$). Como se puede observar en la Figura II.10. hubo diferencias significativas en el número de fármacos antiisquémicos totales prescritos al alta, habiendo un mayor número de pacientes en el grupo de ICP con uno o ningún fármaco antiisquémico, mientras que el porcentaje de pacientes con dos, tres, cuatro o más fármacos fue mayor en el grupo de tratamiento conservador.

Tabla II.13. Fármacos prescritos al alta para cada grupo de tratamiento.

Fármaco	Tratamiento médico (n=242)	ICP (n=420)	p
Ácido acetilsalicílico (AAS)	93.9%	99.4%	<0.0001
Clopidogrel	54.2%	66.8%	0.003
Ticagrelor	16.0%	19.6%	0.294
Prasugrel	11.3%	12.8%	0.591
Anticoagulantes orales	6.1%	4.2%	0.300
Betabloqueantes	75.9%	83.0%	0.042
Calcioantagonistas	22.6%	17.3%	0.120
Nitratos	32.5%	14.0%	<0.0001
IECA/ARA-II	77.4%	73.5%	0.300
Estatinas	88.2%	94.7%	0.005
Diuréticos	17.5%	14.5%	0.352
Ranolazina	7.5%	1.7%	<0.0001
Ivabradina	7.5%	4.2%	0.088
Antiarrítmicos	3.3%	1.7%	0.209

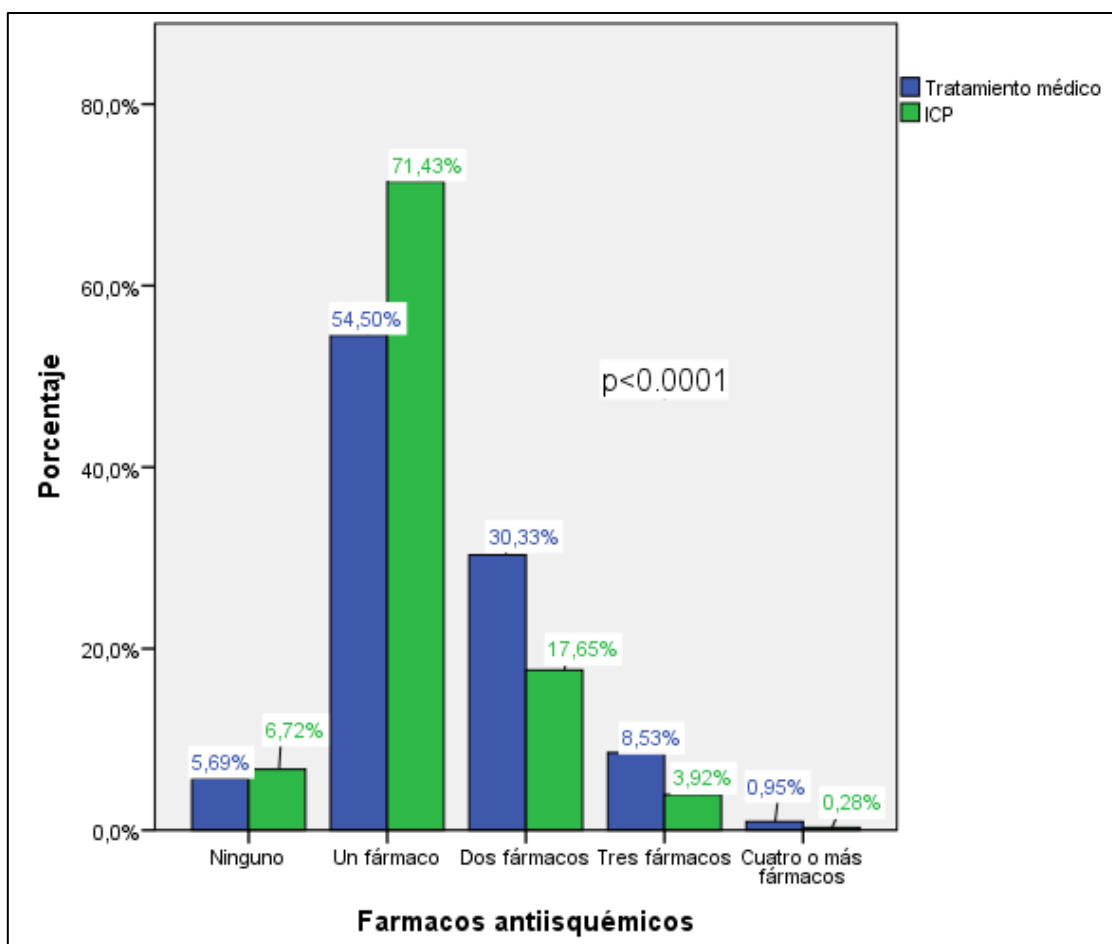


Figura II.10. Número de fármacos antiisquémicos prescritos en ambos grupos de tratamiento

2.5. Factores predictores del tratamiento realizado

Aquellas variables que mostraron diferencias significativas según el tipo de tratamiento realizado se sometieron a un análisis discriminante multivariado con el objetivo de identificar los factores más relacionados con la decisión final de realizar tratamiento percutáneo o bien tratamiento conservador sobre una determinada lesión. Siguiendo los pasos, previamente comentados para el análisis discriminante, aquellas variables que cumplieron los criterios de “no-multicolinealidad”, es decir, que no se correlacionaron

con otras variables, fueron el diámetro de referencia de la lesión de la rama secundaria, el diámetro luminal mínimo y la ratio RS/VP.

Se parte del siguiente modelo teórico:

$$D = \beta_0 + \beta_1 \text{Diámetro Referencia proximal} + \beta_2 \text{Diámetro luminal minimo} + \beta_3 \text{Cociente diametro RS/VP}$$

Los coeficientes de la función fueron:

Variables	Función
Diámetro de referencia proximal	2.460
Diámetro luminal mínimo	-2.262
Ratio RS/VP	4.353
Constante	-8.657

Sustituyendo los coeficientes por los valores resultantes, obtenemos el siguiente modelo ajustado:

$$D = -8,657 + 2,460 * \text{Diámetro Referencia proximal} - 2,262 * \text{Diámetro luminal minimo} + 4,353 * \text{Cociente diametro RS/VP}$$

A continuación, se observa la tabla de clasificación de aciertos con el modelo discriminante. El modelo es capaz de clasificar correctamente, es decir, de pronosticar si una rama secundaria va a ser tratada de forma percutánea o no, en el 74.4% de los casos, y es capaz de acertar de manera equilibrada, ya que los aciertos de tratamiento médico e ICP son similares (diferencia menor al 10%).

	Pertenencia a grupos pronosticada	
Tratamiento sobre rama secundaria	Tratamiento médico	ICP
Tratamiento médico	79.1%	20.9%
ICP	28.4%	71.6%

Como se objetiva el modelo pronostica el 79.1% de los casos en el grupo de tratamiento médico y el 71.6% de los casos en el grupo de ICP, lo que supone el 74.4% de los casos globales. Se comprobó que el modelo cumple los criterios de igualdad de covarianzas mediante la prueba de Box. Se comprobó además la significación mediante el estadístico lambda de Wilks ($p < 0.0001$), con lo que se concluye que el modelo discriminante es capaz de discernir entre los distintos tratamiento realizados y puede servir para realizar predicciones. Si el discriminante $D > 0.5$, una vez sustituidos los valores de las diferentes variables, suponemos que el paciente será sometido a tratamiento percutáneo, mientras que un valor < 0.5 nos hará suponer que se optará por tratamiento conservador.

Por tanto, podemos decir que las variables independientes más determinantes a la hora de decidir el tipo de tratamiento fueron el diámetro de referencia proximal, el diámetro luminal mínimo y la ratio RS/VP.

3. SEGUIMIENTO

3.1.Eventos en el seguimiento

En la Tabla II.14. se muestran los datos relativos a la frecuencia global de eventos en el seguimiento. De los 662 pacientes incluidos en la muestra de estudio, se pudo realizar seguimiento en 650 pacientes, lo que corresponde a una pérdida de seguimiento del 1.8%. Tras un seguimiento medio de 22.2 ± 10.5 meses (mediana 23.0 meses), la mortalidad global fue del 2.3% y la mortalidad de causa cardiovascular 1.2%. Las causas de mortalidad cardiovascular fueron: isquémica 3 pacientes (0.4%), muerte súbita 3 pacientes (0.4%) e insuficiencia cardiaca 2 pacientes (0.3%). La mortalidad por causa no cardiovascular fue debido principalmente a neoplasias (5 pacientes, 0.7%), seguido de causas infecciosas (2 pacientes, 0.3%).

El porcentaje de IAM no fatal atribuible a la lesión diana en la rama secundaria fue del 1.6%, mientras que el porcentaje de IAM no fatal atribuible a otra arteria diferente de la rama secundaria fue del 2.5%. La necesidad de nueva revascularización de la rama secundaria fue del 4.5% y la necesidad de revascularización de otras arterias (bien por lesiones de novo o por reestenosis) fue del 4.8%. Por tanto, el porcentaje de eventos combinados asociados a la rama secundaria (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal atribuible a la rama secundaria o necesidad de nueva revascularización de la rama secundaria) fue del 5.4% (36 pacientes). La tasa global de eventos (muerte cardiovascular, IAM no fatal global o necesidad de nueva revascularización global) fue del 8.8% (60 pacientes).

Tabla II.14. Eventos en el seguimiento.

Eventos globales	Pacientes con seguimiento (n=650)
Muerte por cualquier causa	15 (2.3%)
Muerte cardiovascular	8 (1.2%)
IAM no fatal atribuible a la RS	11 (1.6%)
IAM no fatal atribuible a otra arteria	16 (2.5%)
Necesidad de nueva revascularización de RS	30 (4.5%)
Necesidad de revascularización de otra arteria	31 (4.8%)
Eventos combinados RS (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal de RS, necesidad de revascularización de RS)	36 (5.4%)
Eventos globales (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal total, necesidad de nueva revascularización global)	60 (8.8%)

En la Tabla II.15. se recogen el número de ingresos por causa cardiovascular (isquémica, insuficiencia cardiaca, arrítmica) que precisaron los pacientes durante el seguimiento. En total, un 14.1% de los pacientes tuvieron algún reingreso hospitalario, con un 1.1% de pacientes que tuvieron cuatro o más reingresos durante dicho periodo.

Tabla II.15. Número de reingresos hospitalarios por causa cardiaca en el seguimiento.

Número de ingresos por causa cardiaca	Pacientes con seguimiento (n=650)
Ninguno	558 (85.8%)
Uno	76 (11.7%)
Dos	8 (1.2%)
Tres	1 (0.2%)
Cuatro	4 (0.6%)
Cinco	3 (0.5%)

3.2.Grado funcional en el seguimiento

La mayor parte de los pacientes se encontraban en un grado funcional I según la clasificación CSS (Figura II.11.), mientras que un 36.5% de los pacientes se encontraban en un grado II o superior, con un 30.6% de los pacientes en grado II, 5.6% en grado III y 0.2% en grado IV.

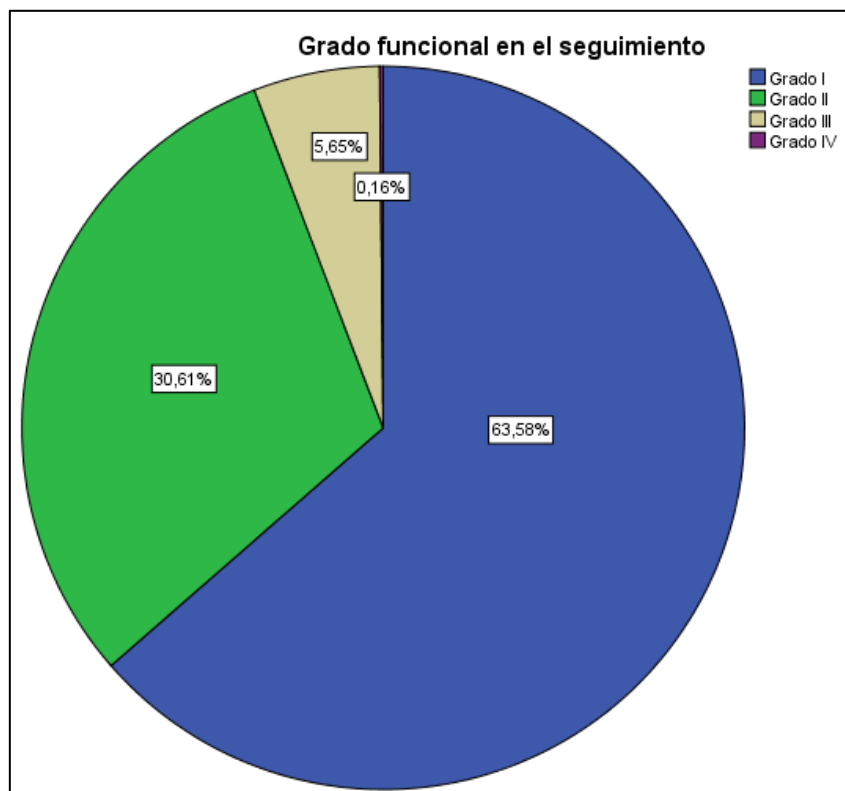


Figura II.11. Grado funcional de los pacientes en el seguimiento (clasificación CSS).

También se determinó el número de fármacos antiisquémicos al final del periodo de seguimiento. Los resultados se resumen en la Figura II.12. Sólo el 8.5% de los pacientes no tomaban ningún fármaco antiisquémico en el seguimiento, el 50.9% tomaban un fármaco, el 26.4% tomaban dos fármacos, el 11.9% tomaban tres fármacos y el 2.3% tomaban cuatro o más fármacos.

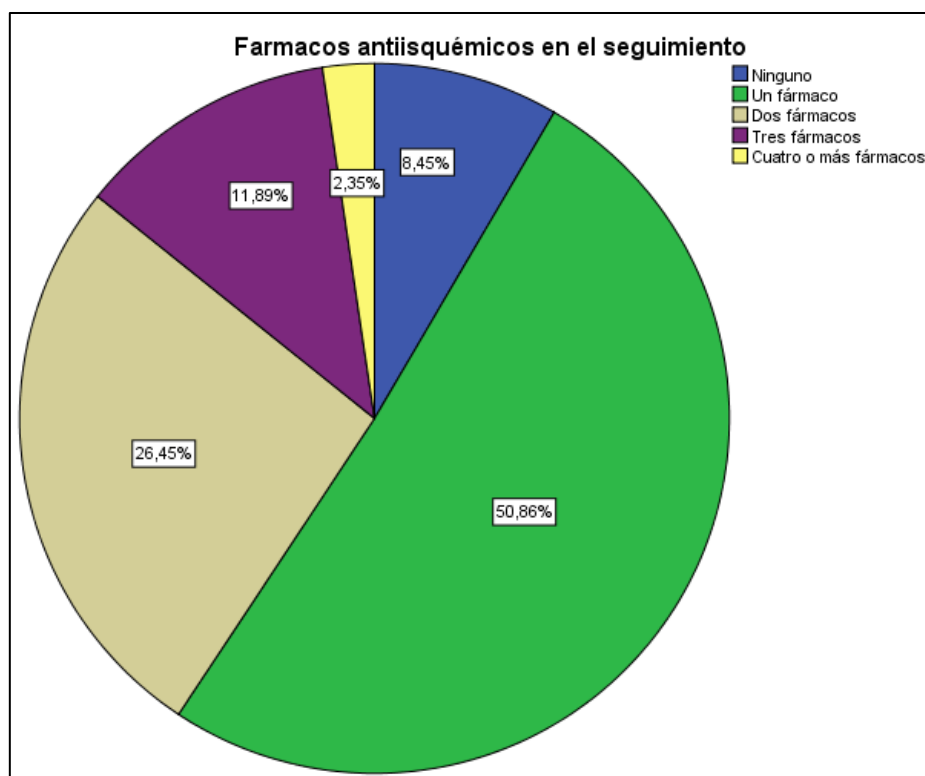


Figura II.12. Número de fármacos antiisquémicos en el seguimiento.

3.3.Eventos en el seguimiento por grupo de tratamiento

En la tabla II.16. se clasifican los eventos ocurridos por grupo de tratamiento. Se realizó seguimiento en el 99.2% de los pacientes del grupo de tratamiento conservador (240 pacientes) y en el 97.6% de los pacientes (410 pacientes) del grupo de ICP ($p=0.149$). El tiempo medio de seguimiento fue de 22.9 ± 10.7 meses en el grupo de tratamiento conservador y 21.8 ± 10.3 meses en el grupo de ICP ($p=0.198$). Como puede observarse, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal o revascularización de la rama secundaria, ni en IAM no fatal o necesidad de revascularización de otra arteria. En cuanto al porcentaje de eventos relacionados con la rama secundaria o la tasa global de eventos tampoco se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos en el periodo de seguimiento. Respecto al número de

ingresos por causa cardiovascular no se observaron tampoco diferencias entre ambos grupos (Tabla II.17).

Tabla II.16. Eventos en el seguimiento por grupo de tratamiento.

Eventos globales	Tratamiento médico (n=240)	ICP (n=410)	p
Muerte por cualquier causa	5 (2.0%)	10 (2.4%)	0.764
Muerte cardiovascular	1 (0.4%)	7 (1.7%)	0.148
IAM no fatal atribuible a la RS	4 (1.7%)	7 (1.7%)	0.969
IAM no fatal atribuible a otra arteria	8 (3.2%)	8 (1.9%)	0.277
Necesidad de nueva revascularización de RS	13 (5.4%)	17 (4.1%)	0.456
Necesidad de revascularización de otra arteria	12 (4.9%)	19 (4.5%)	0.843
Eventos combinados RS (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal de RS, necesidad de revascularización de RS)	15 (6.3%)	21 (5.1%)	0.544
Eventos globales (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal total, necesidad de nueva revascularización global)	24 (10.0%)	36 (8.8%)	0.604

Tabla II.17. Número de ingresos en el seguimiento.

Nº de ingresos en el seguimiento	Tratamiento médico (n=240)	ICP (n=420)	p
Ninguno	207 (86.3%)	351 (83.5%)	0.843
Uno	27 (11.3%)	49 (12.0%)	
Dos	3 (1.3%)	5 (1.2%)	
Tres	0 (0%)	1 (0.2%)	
Cuatro	1 (0.8%)	3 (0.7%)	
Cinco	2 (0.8%)	1 (0.2%)	

3.4. Clase funcional en el seguimiento por grupo de tratamiento

En las Figuras II.13. y II.14. se recoge el grado funcional según la clasificación CSS y el número de fármacos antiisquémicos al final del periodo de seguimiento. Los pacientes del grupo de ICP presentaban un grado funcional mejor en el seguimiento con un 68.1% de los pacientes en grado funcional I de la CSS respecto a un 55.7% de los pacientes del grupo de tratamiento conservador ($p=0.011$); mientras que el 31.7% de los pacientes del grupo ICP presentaban un grado funcional \geq II de la CSS, frente a un 44.2% de los pacientes del grupo de tratamiento conservador. Algo similar ocurre al analizar el número de fármacos antiisquémicos prescritos al final del seguimiento, con un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ICP que tomaban uno o ningún fármaco.

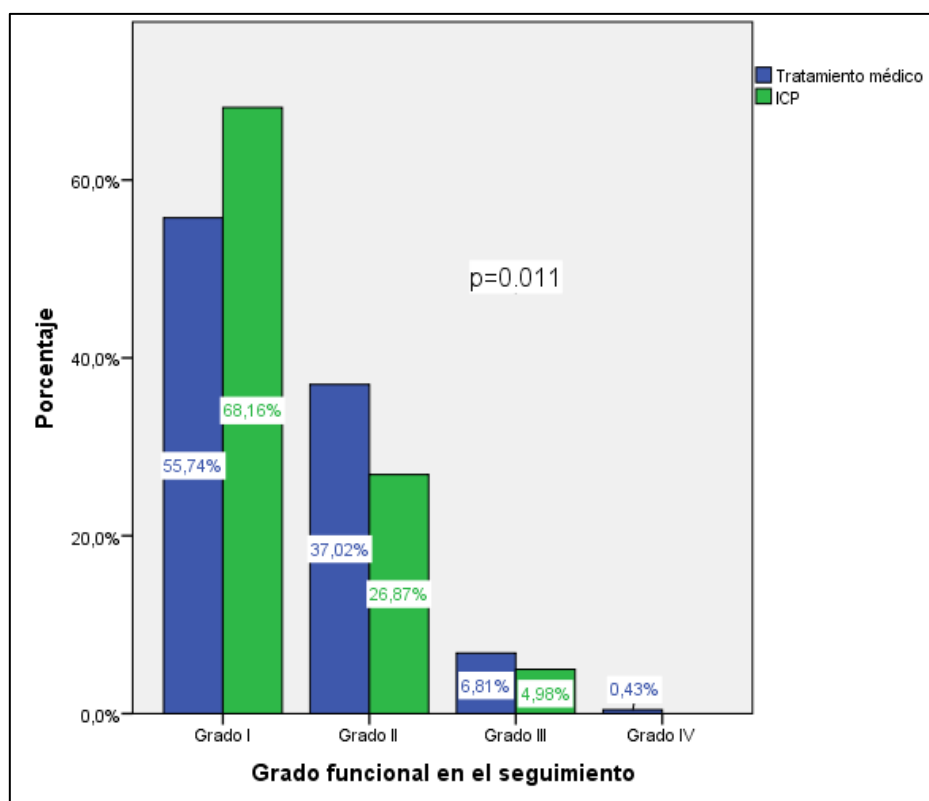


Figura II.13. Grado funcional en el seguimiento (clasificación CSS) por grupo de tratamiento.

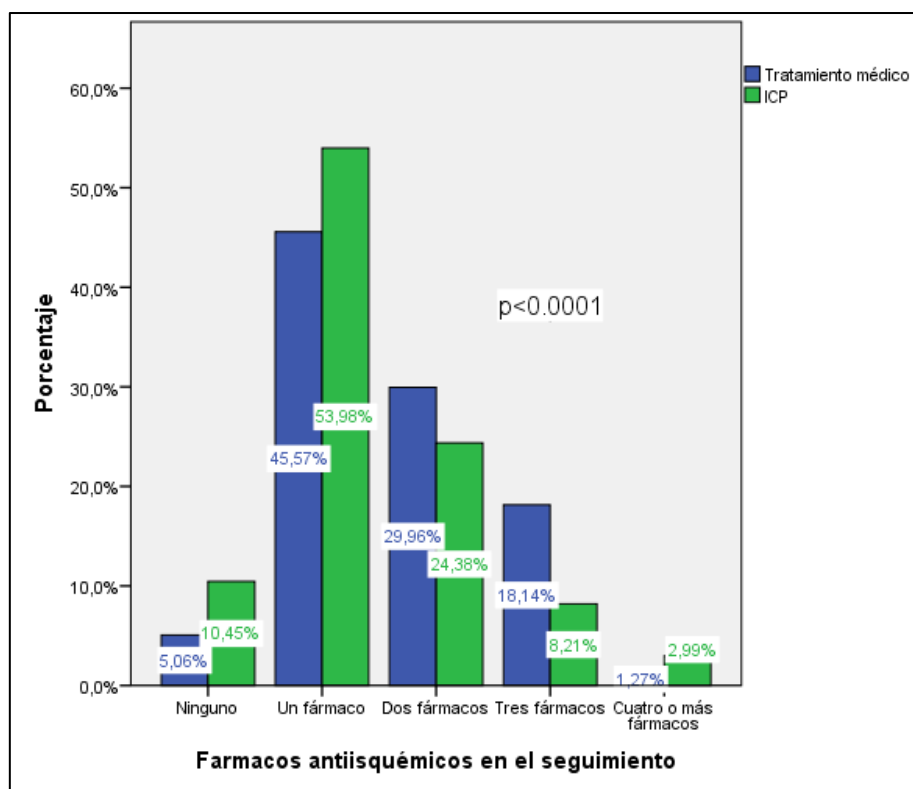


Figura II.14. Número de fármacos antiisquémicos en el seguimiento por grupo de tratamiento.

4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.1.Eventos combinados relativos a la rama secundaria

En la Figura II.14. se representa la curva de Kaplan-Meier en función del grupo de tratamiento. Como se puede visualizar y tal como se comentó anteriormente, no hubo diferencias significativas en la tasa de eventos combinados relativos a la RS (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal atribuido a la rama secundaria, necesidad de nueva revascularización de la rama secundaria) observados en el seguimiento (HR 0.859, IC 95% 0.442-1.667, $p=0.653$).

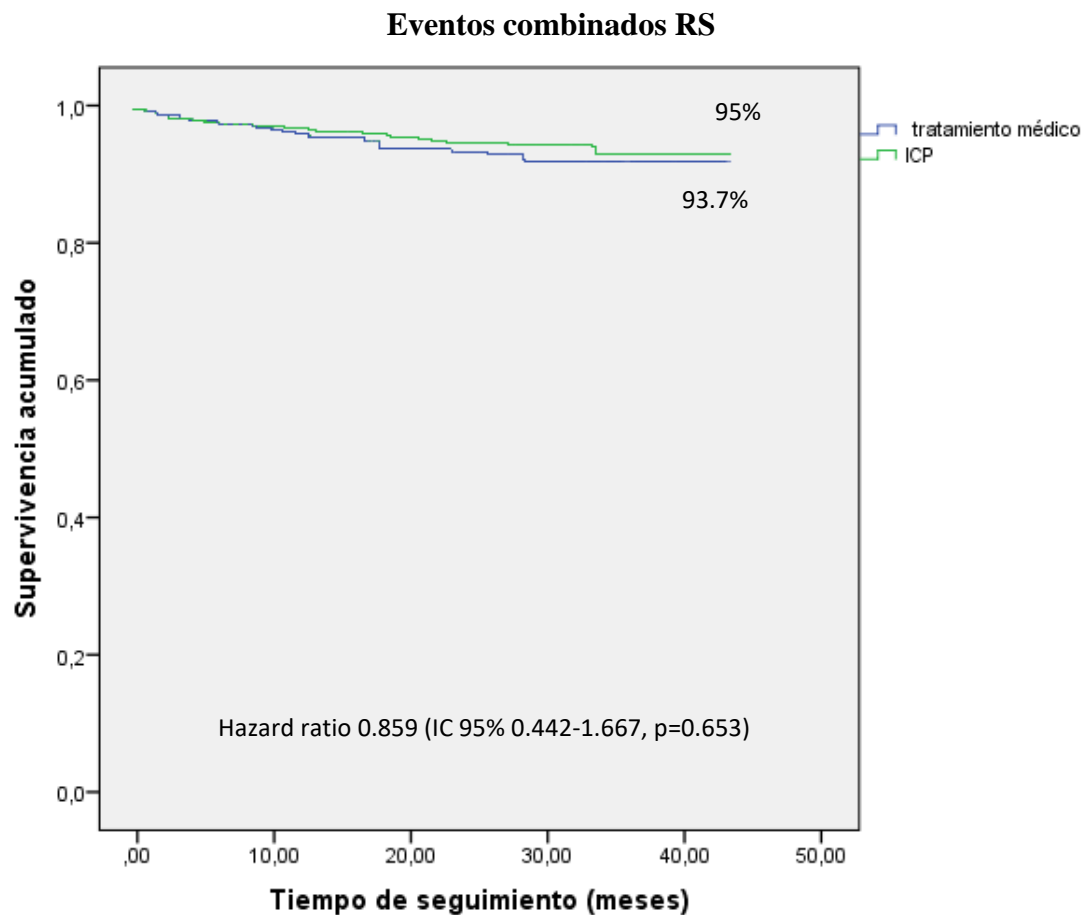


Figura II.14. Supervivencia libre de eventos combinados RS en el seguimiento (meses) por grupo de tratamiento.

4.1.1. Análisis univariante

En el análisis univariante las variables clínicas (Tabla II.18.) que se asociaron a una mayor tasa de eventos combinados relacionados con la rama secundaria fueron la presencia de diabetes (HR 3.661, IC 95% 1.821-7.363, $p<0.0001$), los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (HR 3.161, IC 95% 1.429-6.992, $p=0.004$), la presencia de IAM previo (HR 4.604, IC 95% 2.228-9.513, $p<0.0001$), la revascularización percutánea previa (HR 4.541, IC 95% 2.338-8.822, $p<0.0001$) y la presencia de disfunción de VI (HR 2.225, IC 95% 1.065-4.649, $p=0.033$).

Respecto a las características angiográficas, la presencia de lesiones angiográficamente severas en las tres arterias coronarias principales en la coronariografía índice se asoció a una mayor tasa de eventos debido a una mayor mortalidad por causa cardiovascular (HR 3.789, IC 95% 1.341-10.709, $p=0.012$), no así el SYNTAX score basal (HR 1.042, IC 95% 0.990-1.098, $p=0.118$). Un diámetro de referencia de la lesión de la rama secundaria inferior (HR 0.132, IC 95% 0.029-0.607, $p=0.009$) y una longitud de la lesión mayor (HR 1.103, IC 95%, 1.054-1.154, $p<0.0001$) se asociaron significativamente a una mayor incidencia de eventos.

Tabla II.18. Variables significativas en el análisis univariante (eventos combinados RS)

Variables	HR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	3.661	1.821-7.363	<0.0001
Antecedentes familiares de CI precoz	3.161	1.429-6.992	0.004
IAM previo	4.604	2.228-9.513	<0.0001
Revascularización percutánea previa	4.541	2.338-8.822	<0.0001
Lesiones coronarias severas en las tres arterias coronarias principales	3.789	1.341-10.709	0.012
Disfunción VI	2.225	1.065-4.649	0.033
Diámetro de referencia (mm) de la RS	0.132	0.029-0.607	0.009
Longitud de la lesión (mm) de la RS	1.103	1.054-1.154	<0.0001
Diámetro del stent de la RS	0.100	0.016-0.629	0.014

4.1.2. Análisis multivariante

Las variables que resultaron significativas en el análisis multivariante mediante regresión de Cox (Tabla II.19.) fueron la presencia de diabetes mellitus (HR 2.948, IC 95% 1.450-5.994, $p=0.003$), el diámetro de referencia de la rama secundaria (HR 0.157, IC 95% 0.033-0.742, $p=0.019$) y longitud de la lesión (HR 1.090, IC 95% 1.040-1.142, $p<0.0001$).

Tabla II.19. Variables significativas en el análisis de Cox multivariado (eventos combinados RS)

Variables	HR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	2.948	1.450-5.994	0.003
Diámetro de referencia (mm) de la RS	0.157	0.033-0.742	0.019
Longitud de la lesión (mm) de la RS	1.090	1.040-1.142	<0.0001

En la Figura II.15. se representa de forma separada los grupos de pacientes en los que se optó por tratamiento conservador y tratamiento percutáneo. En el grupo de tratamiento conservador, los pacientes diabéticos tuvieron una menor supervivencia libre de eventos combinados (90.9%) que los pacientes no diabéticos (95.4%) aunque la diferencia no llegó a ser significativa. Sin embargo, si observamos el grupo de pacientes sometidos a tratamiento percutáneo los pacientes diabéticos tuvieron significativamente una menor supervivencia libre de eventos combinados que los pacientes no diabéticos (97.8% vs 89.4%, $p<0.0001$).

Eventos combinados RS

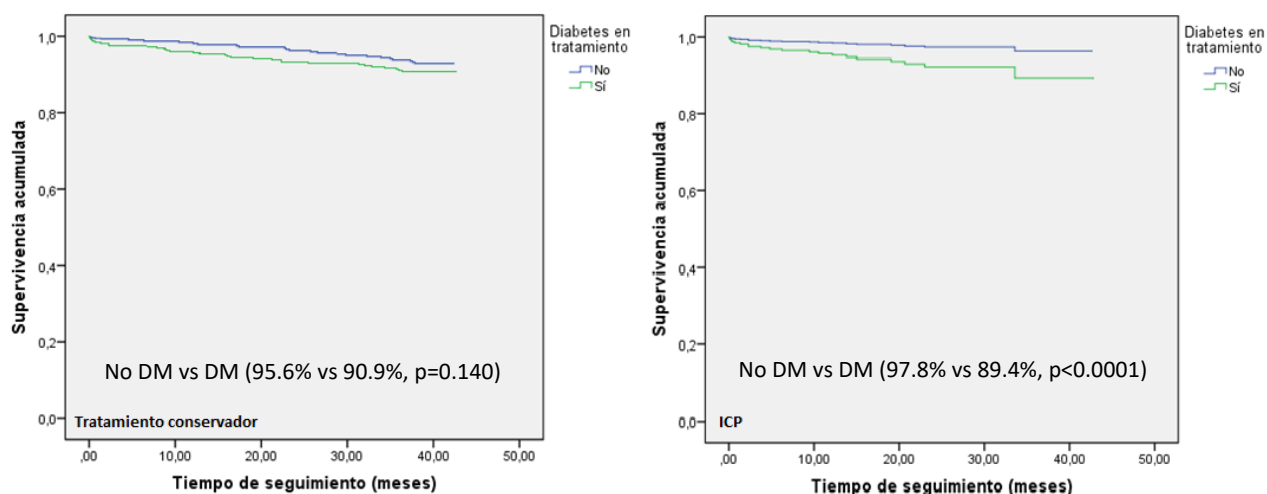


Figura II.15. Pacientes con tratamiento conservador (izquierda) y percutáneo (derecha).

Supervivencia libre de eventos combinados asociados a RS en función del tiempo y presencia de diabetes.

Algo similar ocurre si analizamos la supervivencia libre de eventos combinados en pacientes con diámetro de la rama secundaria inferior o superior a 2.5 mm. Mientras que entre las lesiones en las que se realizó tratamiento médico no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (93.8% vs. 94.2%, HR 0.892, IC 95% 0.284-2.801, $p=0.844$), en el grupo de ICP la supervivencia libre de eventos fue significativamente superior en el grupo en el cual el calibre de la rama secundaria era superior a 2.5 mm (91.1% vs. 96.8%, HR 0.299, IC 95% 0.122-0.731, $p=0.005$)(Figura II.16.).

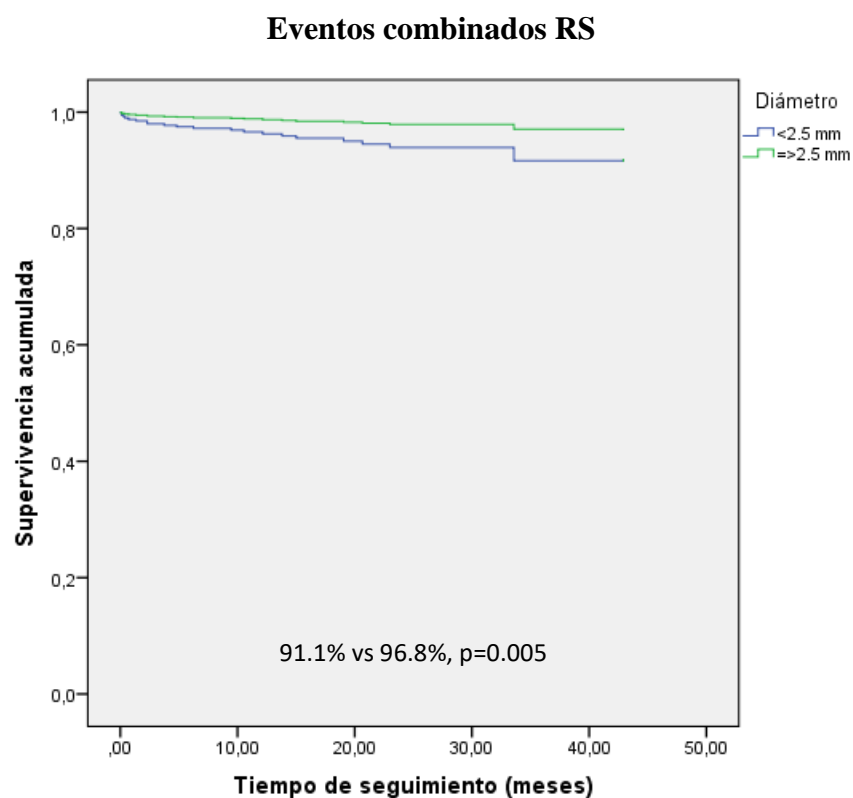


Figura II.16. Pacientes del grupo ICP. Supervivencia libre de eventos combinados RS en función del diámetro de la rama secundaria.

Si clasificamos igualmente a los pacientes según la longitud de la lesión de la rama secundaria (<20 mm y ≥ 20 mm), observamos que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los pacientes en los que se realizó tratamiento conservador (94.0% vs. 92.3%, HR 1.486, IC 95% 0.531-8.532, $p=0.700$) sin embargo en el grupo de ICP la supervivencia libre de eventos combinados fue significativamente inferior en los pacientes con lesiones de ≥ 20 mm de longitud (96.8% vs. 87.5%, HR 4.549, IC 95% 1.903-11.017, $p<0.0001$)(Figura II.17.).

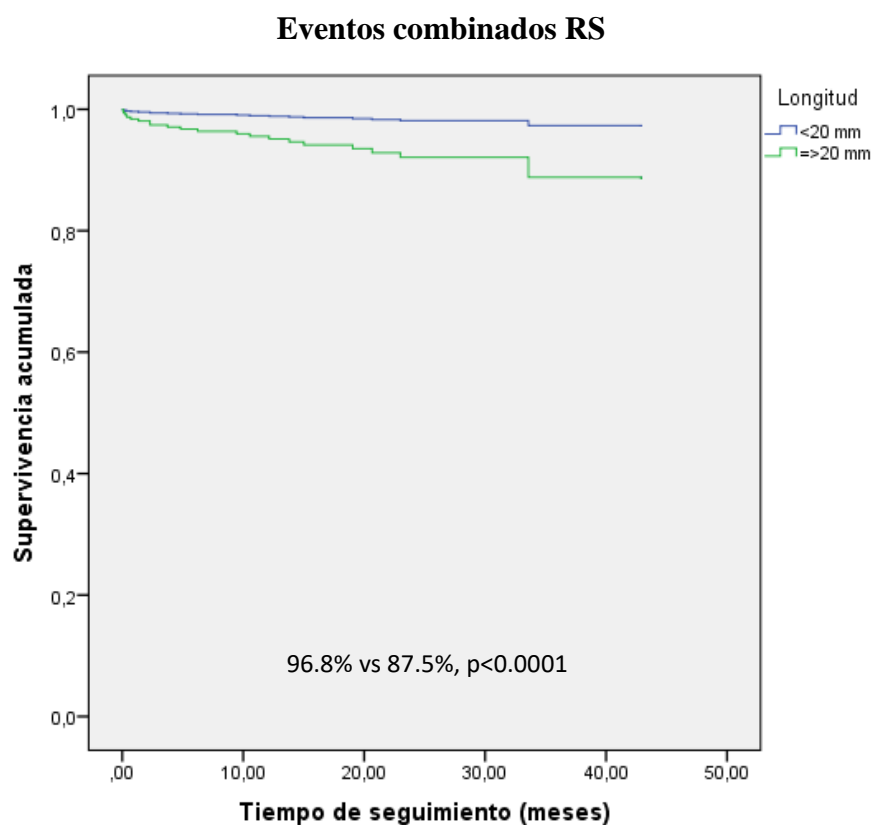


Figura II.17. Pacientes del grupo ICP. Supervivencia libre de eventos combinados RS en función de la longitud de la lesión de la rama secundaria.

4.2.Eventos globales

En la Figura II.18. se representa la curva de Kaplan-Meier en función del grupo de tratamiento. Como se observa, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos globales (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal global, necesidad de nueva revascularización global) observados en el seguimiento (HR 0.900, IC 95% 0.535-1.514, $p=0.691$).

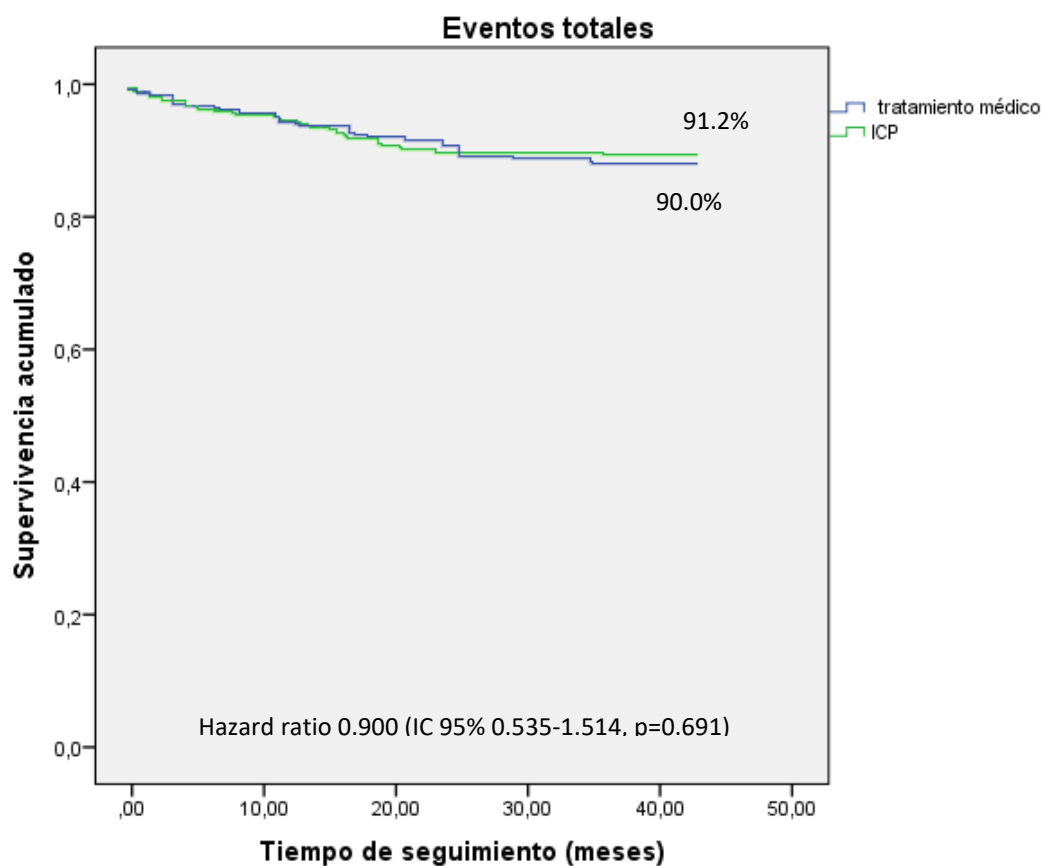


Figura II.18. Supervivencia libre de eventos totales en el seguimiento (meses) por grupo de tratamiento.

4.2.1. Análisis univariante

En el análisis univariante las variables clínicas (Tabla II.19.) que se asociaron a una mayor incidencia de eventos globales en el seguimiento fueron el índice de masa corporal (HR 1.045, IC 95% 1.104-1.077, $p=0.021$), la presencia de diabetes mellitus (HR 3.116, IC 95% 1.845-5.261, $p<0.0001$), el IAM previo (HR 2.784, IC 95% 1.490-5.200, $p=0.001$), la revascularización percutánea previa (HR 2.676, IC 95% 1.569-4.564, $p<0.0001$) y la presencia de disfunción de VI (HR 2.141, IC 95% 1.204-3.808, $p=0.010$).

Respecto a las características angiográficas, la presencia de lesiones coronarias severas en dos o tres arterias coronarias principales se asoció con una mayor tasa de eventos globales (HR 2.069, IC 95% 1.029-4.163, $p=0.041$ y HR 3.019, IC 95% 1.207-7.556, $p=0.018$, respectivamente), así como un menor diámetro de referencia de la lesión de la rama secundaria (HR 0.290, IC 95% 0.093-0.904, $p=0.033$) y una mayor longitud de la lesión diana (HR 1.071, IC 95% 1.030-1.114, $p=0.001$).

Tabla II.19. Variables significativas en el análisis univariante (eventos globales)

Variables	HR	IC 95%	p
Índice de masa corporal	1.045	1.104-1.077	0.021
Diabetes mellitus	3.116	1.845-5.261	<0.0001
IAM previo	2.784	1.490-5.200	0.001
Revascularización percutánea previa	2.676	1.569-4.564	<0.0001
Lesiones coronarias severas en dos arterias coronarias principales	2.069	1.029-4.163	0.041
Lesiones coronarias severas en tres arterias coronarias principales	3.019	1.207-7.556	0.018
Diámetro de referencia (mm) de la RS	0.290	0.093-0.904	0.033
Longitud de la lesión (mm) de la RS	1.071	1.030-1.114	0.001
Disfunción VI	2.141	1.204-3.808	0.010

4.2.2. Análisis multivariante

Las variables que resultaron significativas en el análisis multivariado mediante regresión de Cox fueron la presencia de diabetes mellitus (HR 2.594, IC 95% 1.520-4.424, $p<0.0001$), la presencia de lesiones coronarias severas en las tres arterias epicárdicas mayores (HR 2.553, IC 95% 1.014-6.430, $p=0.047$), la mayor longitud de la lesión de la rama secundaria (HR 1.056, IC 95% 1.013-1.101, $p=0.011$) y la disfunción de VI (HR 1.847, IC 95% 1.033-3.301, $p=0.039$).

Como se observa en la Figura II.19. en ambos grupos de tratamiento los pacientes diabéticos tuvieron significativamente mayor tasa de eventos globales, aunque esta diferencia fue más acusada en pacientes en los que se realizó ICP. Respecto a la disfunción ventricular, no hubo diferencias significativas en los pacientes en los que se realizó tratamiento médico, pero si podemos objetivarla entre los pacientes en los que se realizó tratamiento percutáneo.

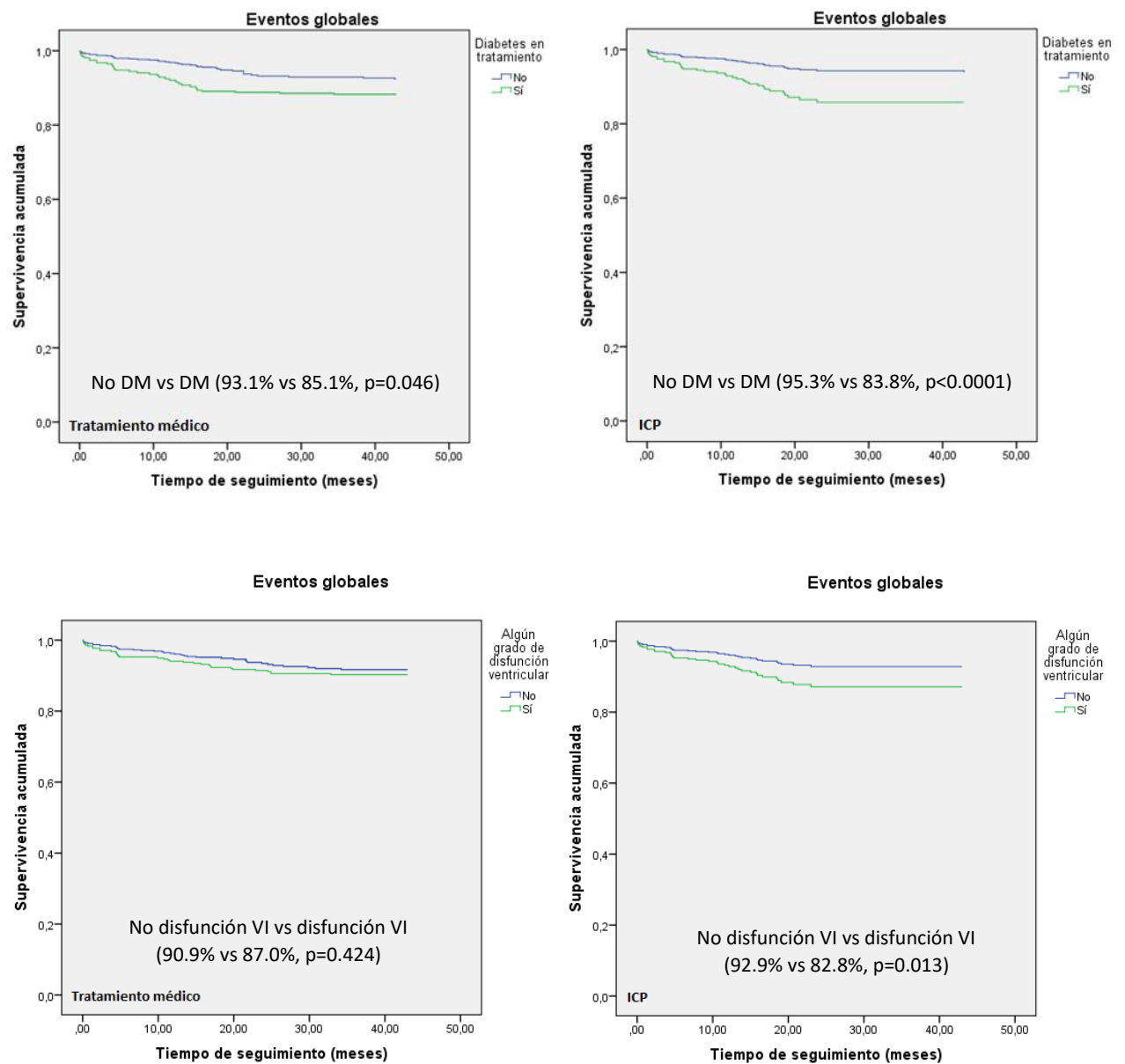


Figura II.19. Pacientes con tratamiento conservador (figura izquierda) y percutáneo (figura derecha). Supervivencia libre de eventos globales en función del tiempo y presencia de diabetes (arriba) y disfunción ventricular (abajo).

4.3.Eventos individuales

4.3.1. Mortalidad de causa cardiovascular

En la Figura II.20. se refleja la supervivencia libre de mortalidad de causa cardiovascular según el grupo de tratamiento en función del tiempo. Como se observa, no existen diferencias significativas entre ambos grupos (HR 4.216, IC 95% 0.519-34.27, $p=0.178$).

Las únicas variables que se asociaron con una mayor mortalidad de causa cardiovascular fue la presencia de disfunción de VI (HR 9.190, IC 95% 2.150-39.281, $p=0.003$) y la presencia de lesiones coronarias severas en las tres arterias epicárdicas principales (HR 23.909, IC 95% 2.433-234.996, $p=0.006$).

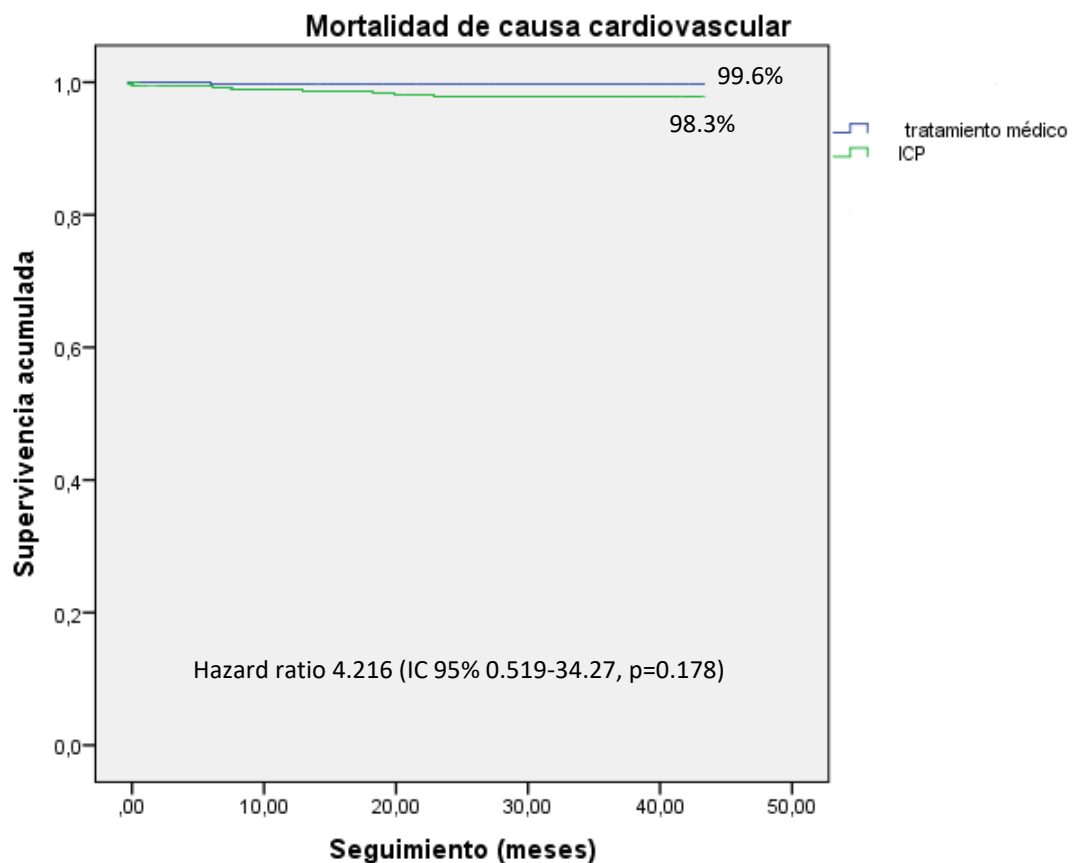


Figura II.20. Supervivencia libre de mortalidad de causa cardiovascular en función del grupo de tratamiento.

4.3.2. IAM no fatal atribuible a la rama secundaria

En la Figura II.21. se representa la supervivencia libre de IAM no fatal atribuible a la lesión de rama secundaria por grupo de tratamiento en función del tiempo de seguimiento. La incidencia de IAM no fatal de rama secundaria fue prácticamente igual en ambos grupos.

La única variable que se asoció a una menor incidencia de IAM no fatal de la rama secundaria fue el mayor diámetro de referencia de la lesión de la rama secundaria (HR 0.021, IC 95% 0.001-0.484, $p=0.016$).

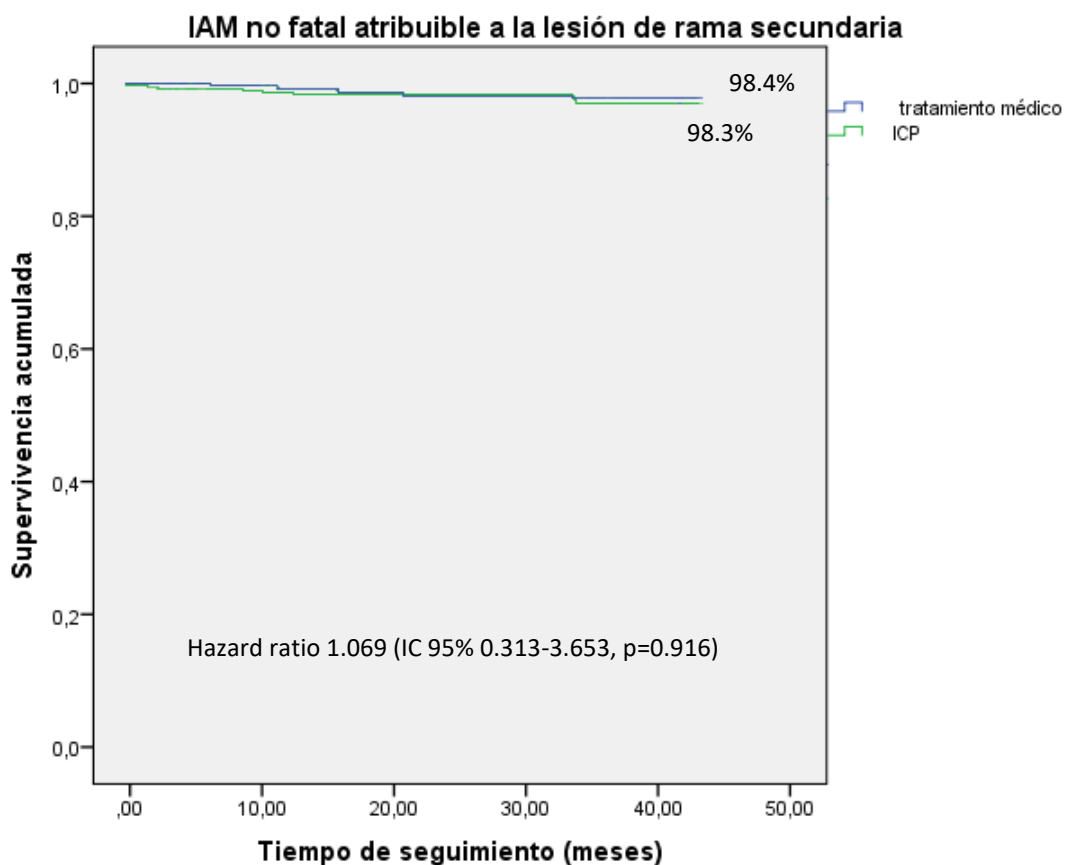


Figura II.21. Supervivencia libre de IAM no fatal atribuible a la lesión de rama secundaria en función del grupo de tratamiento.

4.3.3. Necesidad de revascularización de la rama secundaria

Como se observa en la Figura II.22., la necesidad de revascularización fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento médico aunque la diferencia no fue significativa. Las variables que se asociaron en el análisis multivariado a la tasa de necesidad de revascularización de la lesión de rama secundaria fue el menor diámetro de referencia de la rama secundaria (HR 0.041, IC 95% 0.004-0.424, $p=0.007$), la mayor longitud de la lesión (HR 1.083, IC 95% 1.019-1.151, $p=0.010$) y la presencia de diabetes mellitus (HR 3.309, IC 95% 1.136-9.639, $p=0.028$).

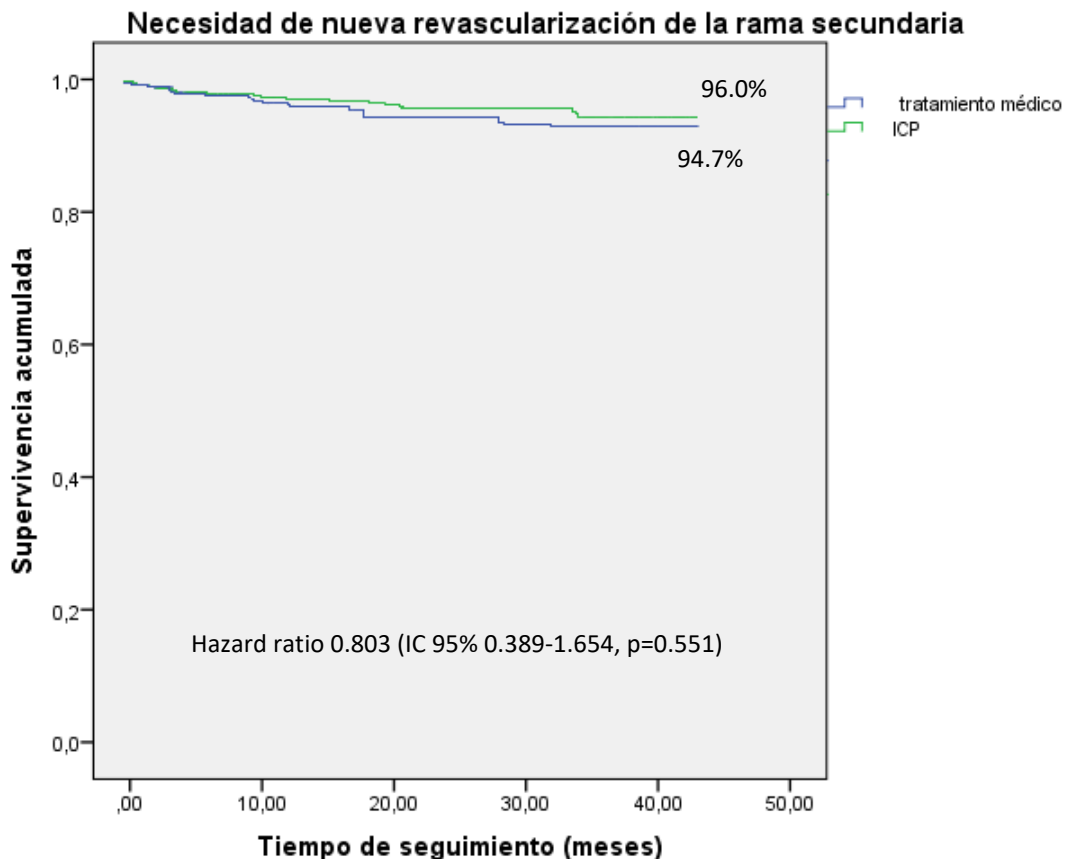


Figura II.22. Supervivencia libre de necesidad de revascularización de la lesión de rama secundaria en función del grupo de tratamiento.

5. ANÁLISIS DISCRIMINANTE DE EVENTOS COMBINADOS

Aquellas variables que mostraron diferencias significativas en la tasa de eventos combinados asociados a la RS se sometieron a un análisis discriminante multivariado con el objetivo de identificar los factores más relacionados con los eventos relativos a la rama secundaria en el seguimiento en los pacientes en los que se realizó ICP. Siguiendo los pasos, previamente comentados para el análisis discriminante, aquellas variables que cumplieron los criterios de “no-multicolinealidad”, es decir, que no se correlacionaron altamente con otras variables, fueron la presencia de diabetes mellitus, longitud de la lesión y diámetro de referencia de la lesión.

Se parte del siguiente modelo teórico:

$$D = \beta_0 + \beta_1 \text{Diabetes mellitus} + \beta_2 \text{Longitud de la lesión} + \beta_3 \text{Diámetro de referencia}$$

Los coeficientes de la función fueron:

Variables	Función
Diabetes mellitus	1.329
Diámetro de referencia	-1.224
Longitud de la lesión	0.094
Constante	1.315

Sustituyendo los coeficientes por los valores resultantes, obtenemos el siguiente modelo ajustado:

$$D = 1.315 + 1.329 * \text{Diabetes mellitus} - 1.224 * \text{Diámetro de referencia} + 0.094 * \text{Longitud lesión}$$

A continuación, se observa la tabla de clasificación de aciertos con el modelo discriminante. El modelo es capaz de clasificar correctamente, es decir, de pronosticar la ocurrencia de eventos combinados en el grupo de ICP en el 72.6% de los casos, y es capaz de acertar de manera equilibrada, ya que los aciertos en cada grupo son similares (diferencia menor al 10%).

	Pertenencia a grupos pronosticada	
	Eventos combinados no	Eventos combinados sí
Tratamiento sobre rama secundaria		
Eventos combinados no	72.7%	27.3%
Eventos combinados sí	28.6%	71.4%

Como se objetiva el modelo pronostica el 72.7% de los casos en el grupo de “eventos combinados no” y el 71.4% de los casos en el grupo de “eventos combinados sí”, lo que supone el 72.6% de los casos globales. Se comprobó que el modelo cumple los criterios de igualdad de covarianzas mediante la prueba de Box. Se comprobó además la significación mediante el estadístico lambda de Wilks ($p < 0.0001$), con lo que se concluye que el modelo discriminante es capaz de discernir entre los distintos estados del paciente. Si el discriminante $D > 0.5$, una vez sustituidos los valores de las diferentes variables, podemos decir con un 72.7% de probabilidad que el paciente presentará eventos combinados asociados a la RS en el seguimiento, mientras que un valor < 0.5 nos hará suponer que no lo presentará con un 71.4% de probabilidad.

Por tanto, podemos decir que las variables independientes más determinantes a la hora de valorar posibles eventos relativos a la rama secundaria son la presencia de diabetes mellitus, diámetro de referencia y longitud de la lesión.

F. DISCUSIÓN

Aunque existen multitud de estudios comparativos entre el tratamiento de revascularización percutánea sobre lesiones coronarias severas respecto a tratamiento médico, hasta la fecha ningún estudio se había centrado en la comparación entre el tratamiento percutáneo y el tratamiento médico de estenosis severas sobre ramas coronarias secundarias o laterales de arterias epicárdicas mayores. Todos los estudios publicados sobre intervencionismo de lesiones en ramas secundarias se centran en el análisis de tratamiento de lesiones bifurcadas con técnica simple o técnica de doble stent, sin embargo en la práctica clínica diaria es frecuente encontrarnos con pacientes sometidos a cateterismo por angina estable o por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y en los que se objetivan lesiones coronarias severas en arterias secundarias, vasos más pequeños en calibre y desarrollo que irrigan un menor porcentaje de miocardio, con o sin afectación de otras arterias coronarias principales. El valor pronóstico del tratamiento percutáneo de dichas lesiones está menos establecido. Además, hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones no disponemos de tests de isquemia previos que nos orienten a la hora de tomar la decisión de realizar tratamiento percutáneo o conservador. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que disponían de un test de isquemia previo fue tan sólo del 17.5%, y aunque el cálculo del FFR por guía de presión sea desde hace varios años el gold standard a la hora de decidir si una lesión coronaria es funcionalmente significativa o no, en la práctica clínica, en muchas ocasiones no solemos considerar su uso para valorar una lesión en una arteria “a priori” de importancia menor.

En nuestro estudio, se recogen un total de 679 lesiones coronarias en ramas secundarias, de las cuales en la mayoría de los casos (63.3% de las lesiones) se llevó a cabo tratamiento de revascularización percutánea. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a indicación de coronariografía, con porcentajes muy similares

de pacientes con angina estable (26.4% vs. 23.6%) o SCASEST (73.6% vs. 76.4%, $p=0.408$). Hay que destacar que en un mayor porcentaje de lesiones coronarias en el grupo de ICP se pudo identificar la lesión de la rama secundaria como responsable del evento (12.9% vs. 34.2%, $p<0.0001$), aunque es importante resaltar que en la mayor parte de los casos en los que se realizó ICP (65.8%), se concluyó que no era la arteria responsable o bien no se pudo determinar. Como se puede observar, no hubo diferencias significativas en la edad media de los pacientes, sexo o presencia de diabetes mellitus. En el grupo de tratamiento conservador hubo un mayor porcentaje de pacientes con IAM previo (13.6% vs. 6.4%, $p=0.002$) aunque no hubo diferencias en la presencia de revascularización percutánea previa (19.8% vs. 16.0%, $p=0.204$) por cualquier indicación. Hay que destacar la alta prevalencia de factores de riesgo en el global de la población con un 67.1% de hipertensos, un 51.7% con pacientes con hipercolesterolemia y un 34.6% de diabetes mellitus, además de un índice de masa corporal medio de 29.20 ± 5.43 kg/m².

Si comparamos las características angiográficas de los pacientes en los que se realizó ICP y tratamiento médico, aunque se considerase todas las lesiones como angiográficamente severas, observamos que se tomó la decisión de tratar lesiones en ramas secundarias de mayor diámetro, mayor porcentaje de estenosis, menor diámetro luminal mínimo, mayor longitud de la lesión, mayor diámetro de la arteria principal que emite la rama secundaria y mayor cociente entre el diámetro de la rama secundaria y vaso principal, es decir, ramas secundarias de tamaño más similar al vaso principal. Esto último se encuentra en consonancia con los estudios de Kassab et al.(150), que concluyen que es menos aceptable sacrificar una rama secundaria si los diámetros del vaso principal son casi iguales, que una rama secundaria con una diferencia mayor con el vaso principal, ya que en este último caso el flujo de la rama lateral es más bajo. En nuestro estudio, las tres variables independientes que se asociaron en el análisis multivariante al hecho de realizar ICP sobre

una rama secundaria fueron el diámetro de referencia de la rama secundaria, el diámetro luminal mínimo y el cociente diámetro de rama secundaria y diámetro del vaso principal. Lo que traduce, que más que en variables clínicas, nos solemos basar en la angiografía a la hora de decidir realizar ICP sobre una determinada lesión en una rama secundaria.

Otro aspecto a destacar es que a pesar de que en todos los casos se constató enfermedad coronaria, el tratamiento prescrito al alta tuvo diferencias significativas con un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ICP a los que se le prescribió ácido acetilsalicílico al alta, clopidogrel, betabloqueantes y estatinas; mientras que en los pacientes del grupo de tratamiento médico recibieron en mayor porcentaje nitratos y ranolazina. El número total de fármacos antiisquémicos fue superior en los pacientes del grupo de tratamiento médico.

Respecto al seguimiento, hay que destacar que el porcentaje de eventos fue bajo con un 5.4% de eventos combinados (end-point principal) relativos a la rama secundaria (muerte de causa cardiovascular 1.2%, IAM no fatal atribuible a la rama secundaria 1.6% y necesidad de revascularización de la rama secundaria 4.5%). Esto podría ser atribuido a que un gran número de pacientes (273 pacientes, 41.2%) sólo presentaban una lesión en una rama secundaria, sin afectación de arterias principales, y que estamos ante lesiones localizadas en arterias de menor repercusión con un menor porcentaje de miocardio en riesgo dependiente del vaso respecto a las lesiones localizadas en alguna de las arterias coronarias principales. Además, hay que tener en cuenta las mejoras técnicas que se han venido produciendo en los últimos años en relación al intervencionismo coronario, con la introducción de stents farmacoactivos de última generación que reducen en gran medida las tasas de reestenosis, así como las mejoras en el tratamiento farmacológico con la aparición de nuevos fármacos antiagregantes.

En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos combinados relativos a la rama secundaria entre los pacientes en que se realizó tratamiento conservador e ICP (93.7% vs. 95.0%, HR 0.859, IC 95% 0.442-1.667, $p=0.653$) ni en los eventos globales (90.0% vs. 91.2%, HR 0.900, IC 95% 0.535-1.514, $p=0.691$). Tampoco se observaron diferencias significativas respecto a eventos individuales como muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal atribuible a la rama secundaria o necesidad de revascularización de la rama secundaria. Respecto al grado funcional, la mayoría de los pacientes de ambos grupos se encontraban en un grado funcional I de la CSS en el seguimiento, con un 36.5% de los pacientes en grado funcional II o superior. Los pacientes del grupo de ICP presentaron un mejor grado funcional con un 68.1% de los pacientes en grado funcional I respecto a un 55.7% de los pacientes del grupo de tratamiento conservador ($p=0.011$). Además, los pacientes del grupo de ICP consumían un menor número de fármacos antiisquémicos en el seguimiento.

Uno de los primeros estudios que compararon la revascularización percutánea con el tratamiento médico fue el estudio RITA-2(116) que evaluó 1108 pacientes con angina estable y enfermedad coronaria distribuidos aleatoriamente a angioplastia coronaria simple o tratamiento médico. No hubo diferencias significativas en el end-point primario, muerte o IAM no fatal (14.5% vs. 12.3%, $p=0.21$) con una mayor incidencia de eventos en los primeros meses en el grupo de ACTP. Sin embargo la prevalencia de angina fue significativamente menor en el grupo de ACTP. Un estudio más actual y de gran trascendencia en este sentido fue el estudio COURAGE(117), que incluyó un total de 2287 pacientes pertenecientes a 50 centros de EEUU y Canadá. De estos pacientes, 1149 fueron aleatorizados a ICP más tratamiento médico y 1138 a tratamiento médico únicamente. Con un seguimiento medio de 4.6 años, la tasa de eventos primarios (muerte e IAM no fatal) fue 19% en el grupo de ICP y 18.5% en el grupo de tratamiento médico

($p=0.62$). No hubo diferencias significativas entre el grupo de ICP y el grupo de tratamiento médico en el concepto de muerte, IAM y ACV, ni en cuanto a hospitalización por SCA o infarto de miocardio. En el seguimiento, el 21.1% de los pacientes del grupo de ICP necesitaron una revascularización adicional, comparado con el 32.6% en el grupo de tratamiento médico (HR 0.60, $p<0.001$). La reducción de angina se produjo inicialmente de forma más acentuada en el grupo de ICP aunque al final del periodo de seguimiento era muy similar en ambos grupos (74% vs. 72%, $p=0.350$). Los resultados de nuestro estudio no difieren de los resultados de estudios como el RITA-2 y el COURAGE, a pesar de que en ambos se incluyeron únicamente pacientes con angina estable, mientras que en nuestro trabajo incluimos mayoritariamente (75.2%) pacientes con SCA, lo que podría hacer suponer que la diferencia de eventos podría haber sido mayor en este sentido, ya que es en el SCA donde la ICP ha demostrado mayores beneficios en los estudios(163).

Otro de los puntos donde es interesante analizar los resultados, es en el marco de la revascularización completa e incompleta. El impacto de la revascularización completa percutánea ha sido muy investigada en los últimos años, con estudios con resultados a veces contradictorios aunque con una mayor tendencia a favor de los resultados de la revascularización completa. En uno de los estudios más recientes, Génèreux et al.(139,141,164) cuantificaron el grado de revascularización incompleta con el cálculo del Syntax score residual tras el intervencionismo, llegando a la conclusión que un score residual >8 en pacientes con SCA se asocia a un peor pronóstico en el seguimiento. En este sentido, Witberg et al. definen el concepto de “revascularización incompleta razonable”(165), fijándose como objetivo el alcanzar un Syntax score residual ≤ 8 , ya que por debajo de este valor no se demostraron diferencias significativas con aquellos pacientes con revascularización completa (Syntax score residual =0). Respecto a nuestro

estudio, es interesante destacar que se compararon pacientes con scores residuales muy bajos, ya que el 41.2% de los pacientes sólo tenían lesión de una rama secundaria y que el 58.8% restante se les realizó revascularización de todas las lesiones localizadas en arterias mayores, con lo cual el 100% de los pacientes presentaban un Syntax score residual <8 , es decir dentro de los objetivos del concepto de revascularización incompleta razonable.

Las variables que se asociaron en el análisis univariante a la supervivencia libre de eventos combinados fueron la presencia de diabetes mellitus, los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, la presencia de IAM previo, la revascularización percutánea previa, la presencia de disfunción del VI, la presencia de enfermedad de tres vasos mayores, el diámetro de referencia de la lesión de la rama secundaria y la longitud de la lesión. La presencia de disfunción del VI y la afectación de tres arterias coronarias principales se asociaron con una mayor mortalidad de causa cardiovascular únicamente, mientras que el diámetro de referencia de la rama secundaria fue la única variable que se asoció con el IAM no fatal atribuible a la rama secundaria. La diabetes mellitus, el diámetro de referencia y la longitud de la lesión de la rama secundaria se asociaron a la necesidad de revascularización de la rama secundaria. Las tres variables que en el análisis multivariante se asociaron a la tasa compuesta de eventos combinados en el seguimiento fueron la presencia de diabetes mellitus (HR 2.948, IC 95% 1.450-5.994, $p=0.003$), el menor diámetro de referencia de la rama secundaria (HR 0.157, IC 95% 0.033-0.742, $p=0.019$) y la mayor longitud de la lesión (HR 1.090, IC 95% 1.040-1.142, $p<0.0001$). Hay que tener en cuenta que más de la mitad de los pacientes diabéticos tienen arteriosclerosis coronaria significativa, con una prevalencia diez veces mayor que la de la población general. Los pacientes diabéticos representan más del 25% del total de pacientes que reciben un procedimiento intervencionista, y los resultados a corto y largo

plazo son inferiores que los pacientes no diabéticos, generalmente por la presencia de enfermedad más difusa, vasos más pequeños, mayor grado de trombogenicidad y mayor desarrollo de hiperplasia intimal que se traduce normalmente en mayor tasa de reestenosis(166). La presencia de afectación de arterias de menor calibre y longitud de lesión más larga, lo que habitualmente se suele conocer como “enfermedad difusa”, también ha sido un factor que tradicionalmente se ha asociado con mayores tasas de reestenosis y con una mayor tasa de eventos clínicos en general. En este sentido, Quadri et al.(167) publicaron un estudio en 2013 donde analizaron 419 pacientes con lesiones coronarias severas en arterias ≤ 2.75 mm y 1180 pacientes con lesiones en arterias >2.75 mm. La tasa de MACE (definida como mortalidad de causa cardíaca, IAM no fatal o necesidad de revascularización) fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con enfermedad en vasos pequeños a 30 días (debido principalmente a mayores tasas de IAM no fatal) y a 36 meses con una mayor tasa de MACE debido fundamentalmente a una mayor necesidad de nueva revascularización. Además, la presencia de lesiones de mayor longitud tuvieron un impacto negativo sobre aquellas lesiones en arterias de menor calibre.

En nuestro estudio, las variables independientes que más se aproximaron a predecir el porcentaje de eventos combinados relativos a la rama secundaria en los pacientes con ICP fueron la presencia de diabetes mellitus, el menor calibre de la rama secundaria y la mayor longitud de la lesión. Esto hace necesario que sea en este subgrupo donde se tenga especial atención a la hora de seleccionar los pacientes que más se podrían beneficiar de la revascularización percutánea, por lo que podría ser un subgrupo de pacientes candidatos a una valoración funcional antes de decidir el tipo de tratamiento a realizar. Esto, sin duda, sería necesario confirmarlo en estudios futuros más específicos y de diseño prospectivo.

G. LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio reside en su carácter retrospectivo, circunstancia que dificulta el control sobre la información recogida tanto en lo referente a las características basales y del procedimiento como en la medida de aparición de eventos.

Otra limitación importante es debida, sin duda, a la heterogeneidad de la muestra de pacientes recopilados. En consonancia con describir una población lo más parecida a la práctica clínica real, y aunque se haya intentado acotar algunas variables estableciéndose criterios de inclusión y exclusión tanto en variables clínicas, excluyendo por ejemplo los pacientes con indicación de coronariografía por SCACEST, CABG previa o valvulopatías, o incluyendo únicamente pacientes con revascularización completa de todas las arterias principales, la muestra resultante sigue siendo poco homogénea por lo que se dificulta la interpretación de los resultados.

Debido al carácter retrospectivo del estudio, las variables angiográficas, tales como diámetro de la arteria, porcentaje de estenosis o longitud de la lesión, tuvieron que ser estimadas de forma visual mediante revisión de todas las coronariografías. Dicha revisión se realizó por el mismo observador, por lo que no hubo variabilidad inter-observador. Sin embargo, hay que tener en cuenta la propia variabilidad intra-observador que pudieron tener dichas estimaciones.

Como se ha comentado previamente existen diferencias en el tratamiento médico que recibieron los pacientes, con un mayor número de pacientes en el grupo de ICP a los que se les prescribió ácido acetilsalicílico, clopidogrel, betabloqueantes y estatinas. No obstante, dichas diferencias se han tenido en cuenta a la hora de realizar el análisis.

Por último, el periodo de inclusión de pacientes relativamente largo puede determinar que a lo largo de los tres años pudieron haber mejoras en las técnicas intervencionistas,

material o tratamiento farmacológico que condicionen parcialmente los resultados observados en el sentido de magnificar las diferencias en la incidencia de eventos entre los primeros y los últimos pacientes en incluirse.

Por todo lo mencionado, las conclusiones extraídas del análisis de estos datos deben ser consideradas como generadoras de hipótesis, siendo necesaria para su confirmación la realización de estudios específicos y diseño prospectivo preferentemente.

H. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, la mayor parte de las lesiones angiográficamente severas visualizadas en ramas coronarias secundarias de pacientes sometidos a coronariografía por angina estable o SCASEST se trataron de forma percutánea.
2. Se observó una mayor tendencia a realizar tratamiento percutáneo en ramas coronarias secundarias con mayor diámetro, mayor longitud de lesión, mayor severidad de estenosis, mayor diámetro de la arteria principal que emite la rama secundaria y mayor cociente entre la rama secundaria y el vaso principal.
3. El porcentaje de eventos en el seguimiento fue bajo en el global de pacientes con un 5.4% de eventos combinados relativos a la rama secundaria, a expensas fundamentalmente de necesidad de nueva revascularización, y un 8.8% de eventos globales.
4. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos combinados relativos a la rama secundaria ni en los eventos globales entre los pacientes en los que se realizó tratamiento conservador y tratamiento percutáneo.
5. No se observaron diferencias significativas respecto a eventos individuales como muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal atribuible a la rama secundaria o

necesidad de revascularización de la rama secundaria entre los pacientes en los que se realizó tratamiento conservador y tratamiento percutáneo.

6. El grado funcional fue significativamente mejor en el grupo de pacientes donde se realizó tratamiento de revascularización percutánea sobre las lesiones localizadas en ramas secundarias.
7. Las variables que se correlacionaron en el análisis multivariante con la tasa de eventos combinados relativos a la rama secundaria en el seguimiento fueron la presencia de diabetes mellitus, el menor diámetro de la rama secundaria y la mayor longitud de la lesión. Estas tres variables se asociaron con una mayor tasa de eventos combinados en el grupo de pacientes en los que se realizó tratamiento percutáneo.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 17 de diciembre de 2014;385(9963):117-71.
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 8 de abril de 2014;129(14):1483-92.
3. Sacco RL, Roth GA, Reddy KS, Arnett DK, Bonita R, Gaziano TA, et al. The Heart of 25 by 25: Achieving the Goal of Reducing Global and Regional Premature Deaths From Cardiovascular Diseases and Stroke: A Modeling Study From the American Heart Association and World Heart Federation. *Glob Heart*. 5 de mayo de 2016;
4. WHO | Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. World Health Organization.
5. Shepard D, VanderZanden A, Moran A, Naghavi M, Murray C, Roth G. Ischemic Heart Disease Worldwide, 1990 to 2013: Estimates From the Global Burden of Disease Study 2013. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. julio de 2015;8(4):455-6.
6. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 23 de febrero de 2010;121(7):948-54.
7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report

- From the American Heart Association. *Circulation*. 26 de enero de 2016;133(4):447-54.
8. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 24 de mayo de 1997;349(9064):1498-504.
 9. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. noviembre de 2006;3(11):e442.
 10. Cardiovascular Disease Statistics 2015 - BHF [Internet]. [citado 22 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <https://www.bhf.org.uk/publications/statistics/cvd-stats-2015>
 11. Romero T, Romero CX. Prevención cardiovascular estancada: tendencias alarmantes y barreras socioeconómicas persistentes. *Rev Española Cardiol*. Elsevier; 1 de noviembre de 2010;63(11):1340-8.
 12. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 17 de mayo de 2016;133(20):1916-26.
 13. Puddu PE, Schiariti M, Torromeo C. Gender and Cardiovascular Mortality in Northern and Southern European Populations. *Curr Pharm Des*. 2 de mayo de 2016;
 14. Roth GA, Nguyen G, Forouzanfar MH, Mokdad AH, Naghavi M, Murray CJL. Estimates of global and regional premature cardiovascular mortality in 2025. *Circulation*. 29 de septiembre de 2015;132(13):1270-82.
 15. Gallo J, Ertur C. Exploratory spatial data analysis of the distribution of regional

- per capita GDP in Europe, 1980-1995. *Pap Reg Sci.* 14 de enero de 2005;82(2):175-201.
16. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med.* 5 de junio de 2008;358(23):2468-81.
 17. Musgrove P, Zeramardini R, Carrin G. Basic patterns in national health expenditure. *Bull World Health Organ.* enero de 2002;80(2):134-42.
 18. Alonso JJ, Muñiz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalencia de angina estable en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Española Cardiol. Elsevier;* agosto de 2015;68(8):691-9.
 19. Cosín J, Asín E, Marrugat J, Elosua R, Arós F, de los Reyes M, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. PANES Study group. *Eur J Epidemiol.* abril de 1999;15(4):323-30.
 20. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health.* noviembre de 1998;52(11):707-15.
 21. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Española Cardiol. Elsevier;* febrero de 2015;68(2):98-106.
 22. Bertomeu V, Cequier Á, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñiz J, et al. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Española Cardiol.*

Elsevier; diciembre de 2013;66(12):935-42.

23. García González JM. Contribuciones de la mortalidad cardiovascular a la esperanza de vida de la población española de 1980 a 2009. *Rev Española Cardiol.* Elsevier; 1 de noviembre de 2013;66(11):848-53.
24. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortés JM, Fernández-Ajuria A, Sánchez-Cantalejo C, Martín-Olmedo P, Blanco-Reina E. Efectos de la edad, el periodo de defunción y la cohorte de nacimiento en la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en el sur de España. *Rev Española Cardiol.* Elsevier; 1 de mayo de 2015;68(5):373-81.
25. Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Plaque stability and the southern European paradox. *Rev española Cardiol (English ed).* enero de 2013;66(1):56-62.
26. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA.* American Medical Association; 21 de marzo de 2007;297(11):1197.
27. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Española Cardiol.* Elsevier; agosto de 2008;61(8):803-16.
28. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Española Cardiol.* Elsevier; 1 de junio de 2013;66(6):472-81.
29. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Española*

Cardiol. Elsevier; 1 de febrero de 2014;67(2):139-44.

30. Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas J, Molero E, Galván E de T. [Heart failure mortality in Spain: is there an andalusian paradox?]. Rev Clin Esp. junio de 2006;206(6):276-7.
31. Boix Martínez R, Aragonés Sanz N, Medrano Alberio MJ. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. Rev Española Cardiol. Elsevier; septiembre de 2003;56(9):850-6.
32. Ruiz-Ramos M, Caballero-Güeto J, Caballero-Güeto FJ, Jiménez Navarro M. Tendencia de la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón en Andalucía y provincias andaluzas entre 1990 y 2010. Cardiacore. Elsevier; julio de 2013;48(3):113-9.
33. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Española Cardiol. Elsevier; abril de 2011;64(4):295-304.
34. Garcés C, De Oya M. Factores de riesgo cardiovascular en la edad infantil. Resultados globales del estudio Cuatro Provincias. Rev Española Cardiol. Elsevier; mayo de 2007;60(5):517-24.
35. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). Med Clin (Barc). Elsevier; :725-32.
36. Sánchez González C, Gómez Menchero AE, Díaz Fernández JF, Jiménez Navarro M, Alonso Briaes JH. Registro de actividad de hemodinámica y cardiología

- intervencionista en Andalucía durante el año 2011. *Cardiocre*. 2013;48(4):151-7.
37. SHCI - Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la SEC (Sociedad Española de Cardiología) [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.hemodinamica.com/>
 38. Thérour P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 27 de octubre de 1988;319(17):1105-11.
 39. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* (London, England). 6 de octubre de 1990;336(8719):827-30.
 40. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 12 de enero de 2002;324(7329):71-86.
 41. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. octubre de 2013;34(38):2949-3003.
 42. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3).
 43. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering

- Committee. Lancet (London, England). 16 de noviembre de 1996;348(9038):1329-39.
44. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet (London, England). 18 de agosto de 2001;358(9281):527-33.
45. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 16 de agosto de 2001;345(7):494-502.
46. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 10 de marzo de 2009;53(10):849-56.
47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 15 de noviembre de 2007;357(20):2001-15.
48. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 4 de octubre de 2012;367(14):1297-309.
49. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y₁₂ Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 1 de septiembre de 2015;116(5):809-17.

50. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 10 de septiembre de 2009;361(11):1045-57.
51. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 14 de agosto de 2014;35(31):2083-93.
52. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. julio de 2011;32(14):1769-818.
53. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* (London, England). 13 de noviembre de 2010;376(9753):1670-81.
54. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39).
55. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* (London, England). 6 de mayo de

2000;355(9215):1575-81.

56. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 20 de enero de 2000;342(3):145-53.
57. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1 de agosto de 1991;325(5):293-302.
58. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 11 de noviembre de 2004;351(20):2058-68.
59. Brugs JJ, den Uil CA, Danser AHJ, Boersma E. The renin-angiotensin-aldosterone system: approaches to guide angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 2009;112(4):303-12.
60. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* (London, England). 12 de agosto de 2006;368(9535):581-8.
61. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* (London, England). 6 de septiembre de 2003;362(9386):782-8.

62. Glasser SP. Effect of extended-release isosorbide mononitrate one hour after dosing in patients with stable angina pectoris. IMDUR Study Group. *Am J Cardiol.* 15 de diciembre de 1997;80(12):1546-50.
63. Kardas P, COMPASS Investigators. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 15 de julio de 2004;94(2):213-6.
64. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med.* 19 de febrero de 1998;338(8):520-31.
65. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA.* 14 de octubre de 1988;260(14):2088-93.
66. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 3 de octubre de 2012;308(13):1340-9.
67. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 30 de septiembre de 2013;168(2):915-21.
68. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β -blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR(®). *Am Heart J.* mayo de 2011;161(5):864-70.
69. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and

ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J.* enero de 1999;20(1):38-50.

70. Parmley WW. Optimal treatment of stable angina. *Cardiology.* 1997;88 Suppl 3:27-31.
71. Lin ZP, Dong M, Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* marzo de 2013;17(6):794-801.
72. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 15 de febrero de 1999;83(4):507-14.
73. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 364(9437):849-57.
74. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Höpfner F, Hack G, Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol.* mayo de 2012;101(5):365-73.
75. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Höpfner F, Stöckl G, Müller-Werdan U, et al. Ivabradine in Combination with Metoprolol Improves Symptoms and Quality of Life in Patients with Stable Angina Pectoris: A post hoc Analysis from the

ADDITIONS Trial. *Cardiology*. 2016;133(2):83-90.

76. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. marzo de 2009;30(5):540-8.
77. Di Monaco A, Sestito A. The patient with chronic ischemic heart disease. Role of ranolazine in the management of stable angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. noviembre de 2012;16(12):1611-36.
78. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 25 de abril de 2007;297(16):1775-83.
79. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. enero de 2006;27(1):42-8.
80. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 2 de enero de 1986;314(1):1-6.
81. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 1 de enero de 2004;350(1):21-8.
82. Kleisli T, Cheng W, Jacobs MJ, Mirocha J, DeRobertis MA, Kass RM, et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery

- bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Elsevier; junio de 2005;129(6):1283-91.
83. Mataró López MJ, Melero Tejedor JM, Muñoz García AJ. Revascularización coronaria híbrida: ventajas e indicaciones. *Cardiocre.* Elsevier; abril de 2016;51(2):62-5.
84. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid Coronary Revascularization: Promising, But Yet to Take Off. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):85-97.
85. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, et al. One-Stop Hybrid Coronary Revascularization Versus Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease: 3-Year Follow-Up Results From a Single Institution. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(25):2525-33.
86. Verhaegh AJFP, Accord RE, van Garsse L, Maessen JG. Hybrid coronary revascularization as a safe, feasible, and viable alternative to conventional coronary artery bypass grafting: what is the current evidence? *Minim Invasive Surg.* 2013;2013:142616.
87. Holmes DR, Holubkov R, Vlietstra RE, Kelsey SF, Reeder GS, Dorros G, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol.* noviembre de 1988;12(5):1149-55.
88. Haude M, Erbel R, Issa H, Straub U, Rupprecht HJ, Treese N, et al. Subacute thrombotic complications after intracoronary implantation of Palmaz-Schatz

stents. Am Heart J. julio de 1993;126(1):15-22.

89. Pan M, Suárez de Lezo J, Velasco F, Romero M, Medina A, Segura J, et al. Reduction of thrombotic and hemorrhagic complications after stent implantation. Am Heart J. diciembre de 1996;132(6):1119-26.
90. de Lezo JS, Pavlovic D, Medina A, Pan M, Cabrera JA, Romero M, et al. Angiographic predictors of neointimal thickening after successful coronary wall healing following percutaneous revascularization. Am Heart J. Elsevier; febrero de 1997;133(2):210-20.
91. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med. 2 de octubre de 2003;349(14):1315-23.
92. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet (London, England). Elsevier; 15 de septiembre de 2007;370(9591):937-48.
93. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. N Engl J Med. 8 de julio de 2010;363(2):136-46.
94. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med. 6 de mayo de 2010;362(18):1663-74.
95. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz K-L, et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different

polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J.* octubre de 2009;30(20):2441-9.

96. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, Tilsted H-H, Krusell LR, Hansen KN, et al. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* Elsevier; febrero de 2013;381(9867):661-9.
97. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vázquez N, Valdés M, Voudris V, et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* Elsevier; febrero de 2013;381(9867):651-60.
98. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García del Blanco B, Otaegui I, Masotti M, Zueco J, et al. Long-Term Results of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis: 3-Year Follow-Up of the RIBS V Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(12):1246-55.
99. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 16 de noviembre de 2006;355(20):2113-24.
100. Maier LS, Maack C, Ritter O, Böhm M. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008. (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN). *Clin Res Cardiol.* junio de 2008;97(6):356-63.

101. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention*. diciembre de 2015;11(8):926-34.
102. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 16 de junio de 2009;119(23):2986-94.
103. Bajraktari G, Jashari H, Ibrahim P, Alfonso F, Jashari F, Ndrepepa G, et al. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: A meta-analysis of available evidence. *Int J Cardiol*. Elsevier; septiembre de 2016;218:126-35.
104. Basavarajaiah S, Naganuma T, Latib A, Sticchi A, Ciconte G, Panoulas V, et al. Treatment of drug-eluting stent restenosis: Comparison between drug-eluting balloon versus second-generation drug-eluting stents from a retrospective observational study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 30 de diciembre de 2015;
105. Liou K, Jepson N, Cao C, Luo R, Pala S, Ooi S-Y, et al. Drug-eluting Balloon versus Second Generation Drug Eluting Stents in the Treatment of In-stent Restenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hear Lung Circ*. Elsevier; abril de 2016;0(0):61-8.
106. Miglionico M, Mangiacapra F, Nusca A, Scordino D, Gallo P, Campanale M, et al. Efficacy and Safety of Paclitaxel-Coated Balloon for the Treatment of In-Stent Restenosis in High-Risk Patients. *Am J Cardiol*. Elsevier; diciembre de 2015;116(11):1690-4.

107. Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Adam J, Erbs S, Mangner N, Sandri M, et al. The Leipzig Prospective Drug-Eluting Balloon-Registry - Outcome of 484 Consecutive Patients Treated for Coronary In-Stent Restenosis and De Novo Lesions Using Paclitaxel-Coated Balloons. *Circ J.* 2016;80(2):379-86.
108. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet (London, England).* Elsevier; 9 de febrero de 2013;381(9865):461-7.
109. Siontis GCM, Piccolo R, Praz F, Valgimigli M, Räber L, Mavridis D, et al. Percutaneous Coronary Interventions for the Treatment of Stenoses in Small Coronary Arteries: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;
110. Vaquerizo B, Fernández-Nofreiras E, Oategui I, Suarez de Lezo J, Rumoroso JR, Martín P, et al. Second-Generation Drug-Eluting Balloon for Ostial Side Branch Lesions (001-Bifurcations): Mid-Term Clinical and Angiographic Results. *J Interv Cardiol.* junio de 2016;29(3):285-92.
111. Berland J, Lefèvre T, Brenot P, Fajadet J, Motreff P, Guerin P, et al. DANUBIO - a new drug-eluting balloon for the treatment of side branches in bifurcation lesions: six-month angiographic follow-up results of the DEBSIDE trial. *EuroIntervention.* diciembre de 2015;11(8):868-76.
112. Group TVACABSCS. Eleven-Year Survival in the Veterans Administration Randomized Trial of Coronary Bypass Surgery for Stable Angina. <http://dx.doi.org/101056/NEJM198411223112102>. Massachusetts Medical Society ; 2010;

113. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med*. 11 de agosto de 1988;319(6):332-7.
114. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, Davis KB, Kaiser GG, Killip T, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. noviembre de 1990;82(5):1629-46.
115. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* (London, England). 27 de agosto de 1994;344(8922):563-70.
116. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KAA, Julian DG, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1161-70.
117. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society ; 12 de abril de 2007;356(15):1503-16.
118. The Final 10-Year Follow-Up Results From the BARI Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1600-6.
119. Group TB 2D S. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa0805796>. Massachusetts Medical Society ; 2009;
120. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year

follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation. American Heart Association Journals*; 7 de septiembre de 2010;122(10):949-57.

121. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1205361>. Massachusetts Medical Society ; 2012;
122. Zimarino M, Calafiore AM, De Caterina R. Complete myocardial revascularization: between myth and reality. *Eur Heart J*. septiembre de 2005;26(18):1824-30.
123. Gossel M, Faxon DP, Bell MR, Holmes DR, Gersh BJ. Complete Versus Incomplete Revascularization With Coronary Artery Bypass Graft or Percutaneous Intervention in Stable Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. Lippincott Williams & Wilkins; 1 de agosto de 2012;5(4):597-604.
124. Jones EL, Craver JM, Guyton RA, Bone DK, Hatcher CR, Riechwald N, et al. Importance of complete revascularization in performance of the coronary bypass operation. *Am J Cardiol*. Elsevier; enero de 1983;51(1):7-12.
125. Vander Salm TJ, Kip KE, Jones RH, Schaff H V, Shemin RJ, Aldea GS, et al. What constitutes optimal surgical revascularization?: Answers from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):565-72.
126. Rastan AJ, Walther T, Falk V, Kempfert J, Merk D, Lehmann S, et al. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival

in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation*. 15 de septiembre de 2009;120(11 Suppl):S70-7.

127. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: Impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Elsevier; enero de 2011;141(1):130-40.
128. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJRM, Schönberger JPAM, et al. Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. <http://dx.doi.org/101056/NEJM200104123441502>. Massachusetts Medical Society ; 2009;
129. Sarno G, Garg S, Onuma Y, Gutiérrez-Chico J-L, van den Brand MJB, Rensing BJWM, et al. Impact of completeness of revascularization on the five-year outcome in percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft patients (from the ARTS-II study). *Am J Cardiol*. Elsevier; 15 de noviembre de 2010;106(10):1369-75.
130. Kim Y-H, Park D-W, Lee J-Y, Kim W-J, Yun S-C, Ahn J-M, et al. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. American Heart Association Journals; 31 de mayo de 2011;123(21):2373-81.
131. Bell MR, Gersh BJ, Schaff H V, Holmes DR, Fisher LD, Alderman EL, et al.

Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation. American Heart Association Journals*; agosto de 1992;86(2):446-57.

132. Vieira RD, Hueb W, Gersh BJ, Lima EG, Pereira AC, Rezende PC, et al. Effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease: MASS II trial. *Circulation. American Heart Association Journals*; 11 de septiembre de 2012;126(11 Suppl 1):S158-63.
133. Bourassa MG, Yeh W, Holubkov R, Sopko G, Detre KM. Long-term outcome of patients with incomplete vs complete revascularization after multivessel PTCA. A report from the NHLBI PTCA Registry. *Eur Heart J.* enero de 1998;19(1):103-11.
134. Bell MR, Bailey KR, Reeder GS, Lapeyre AC, Holmes DR. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with multivessel coronary disease: how important is complete revascularization for cardiac event-free survival? *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 1990;16(3):553-62.
135. Kip KE, Bourassa MG, Jacobs AK, Schwartz L, Feit F, Alderman EL, et al. Influence of pre-PTCA strategy and initial PTCA result in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation. American Heart Association Journals*; 31 de agosto de 1999;100(9):910-7.
136. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, King SB, Walford G, Ambrose JA, et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation. American Heart Association Journals*; 23 de mayo de 2006;113(20):2406-12.

137. McLellan CS, Ghali WA, Labinaz M, Davis RB, Galbraith PD, Southern DA, et al. Association between completeness of percutaneous coronary revascularization and postprocedure outcomes. *Am Heart J*. Elsevier; octubre de 2005;150(4):800-6.
138. LEHMANN R, FICHTLSCHERER S, SCHÄCHINGER V, HELD L, HOBLER C, BAIER G, et al. Complete Revascularization in Patients Undergoing Multivessel PCI is an Independent Predictor of Improved Long-term Survival. *J Interv Cardiol*. Blackwell Publishing Inc; 7 de junio de 2010;23(3):256-63.
139. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention: The Residual SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) Score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2165-74.
140. Bangalore S, Sawhney S, Kinlay S, Gersh BJ, Faxon DP. Complete Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta Analysis. *Circulation*. American Heart Association Journals; 2009;120(Suppl 18):S978-S978.
141. Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P, Lansky AJ, Cristea E, Gersh BJ, et al. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circulation*. American Heart Association Journals; 29 de mayo de 2012;125(21):2613-20.
142. Cano-García M, Urbano-Carrillo CA, Sánchez-González C, Jiménez-Navarro MF. ¿Se valoran las lesiones coronarias intermedias según los resultados de la guía de

presión? *Cardiocre*. Elsevier; octubre de 2013;48(4):174-6.

143. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 15 de enero de 2009;360(3):213-24.
144. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 25 de septiembre de 2014;371(13):1208-17.
145. Muriago M, Sheppard MN, Ho SY, Anderson RH. Location of the coronary arterial orifices in the normal heart. *Clin Anat*. enero de 1997;10(5):297-302.
146. JJ P. Angiografía coronaria y ecografía intravascular. En: Libby, Bonow, Mann Z, editor. *Braunwald Tratado de Cardiología*. 8.^a ed. Barcelona, España; 2009. p. 465-508.
147. Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL, Franco D, Henderson D, Ho SY, Houyel L, et al. Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology--a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovasc Res*. 1 de febrero de 2016;109(2):204-16.
148. Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary anomalies: what the radiologist should know. *Radiol Bras*. enero de ;48(4):233-41.
149. Javier Martín Moreiras, Ignacio Cruz González MCB. Anatomía coronaria. Proyecciones angiográficas. En: Moreiras JM, González IC, editores. *Manual de Hemodinámica e Intervencionismo Cardíaco*. 2º. Madrid: Marban; 2014. p. 64-77.
150. Kassab GS, Finet G. Anatomy and function relation in the coronary tree: from

bifurcations to myocardial flow and mass. *EuroIntervention*. enero de 2015;11 Suppl V:V13-7.

151. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A*. marzo de 1926;12(3):207-14.
152. Uylings HB. Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures. *Bull Math Biol*. enero de 1977;39(5):509-20.
153. Kassab GS. Scaling laws of vascular trees: of form and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. marzo de 2006;290(2):H894-903.
154. Kassab GS. Functional hierarchy of coronary circulation: direct evidence of a structure-function relation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. diciembre de 2005;289(6):H2559-65.
155. Finet G, Huo Y, Rioufol G, Ohayon J, Guerin P, Kassab GS. Structure-function relation in the coronary artery tree: from fluid dynamics to arterial bifurcations. *EuroIntervention*. diciembre de 2010;6 Suppl J:J10-5.
156. Kassab GS, Bhatt DL, Lefèvre T, Louvard Y. Relation of angiographic side branch calibre to myocardial mass: a proof of concept myocardial infarct index. *EuroIntervention*. 22 de abril de 2013;8(12):1461-3.
157. Lassen JF, Holm NR, Banning A, Burzotta F, Lefèvre T, Chieffo A, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 17 de mayo de 2016;12(1):38-46.
158. Ahn J-M, Lee J-Y, Kang S-J, Kim Y-H, Song H-G, Oh J-H, et al. Functional

Assessment of Jailed Side Branches in Coronary Bifurcation Lesions Using Fractional Flow Reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):155-61.

159. Koo B-K, Kang H-J, Youn T-J, Chae I-H, Choi D-J, Kim H-S, et al. Physiologic Assessment of Jailed Side Branch Lesions Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):633-7.
160. Koo B-K, Park K-W, Kang H-J, Cho Y-S, Chung W-Y, Youn T-J, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J. The Oxford University Press*; marzo de 2008;29(6):726-32.
161. Koo B-K, Lee S-P, Lee J-H, Park K-W, Suh J-W, Cho Y-S, et al. Assessment of Clinical, Electrocardiographic, and Physiological Relevance of Diagonal Branch in Left Anterior Descending Coronary Artery Bifurcation Lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(11):1126-32.
162. Jordán Núñez J. Estudio de la evolución de estados prefebriles, para su modelización mediante técnicas de análisis multivariantes. [Valencia (Spain)]: Universitat Politècnica de València; 2015.
163. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1 de junio de 2010;55(22):2435-45.
164. Farooq V, Serruys PW, Bourantas C V, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score.

Circulation. American Heart Association Journals; 9 de julio de 2013;128(2):141-51.

165. Witberg G, Lavi I, Assali A, Vaknin-Assa H, Lev E, Kornowski R. The incremental impact of residual SYNTAX score on long-term clinical outcomes in patients with multivessel coronary artery disease treated by percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(1):3-10.
166. Zueco Gil J. [Influence of clinical and anatomical factors on the outcome of percutaneous coronary interventions]. *Rev Esp Cardiol.* abril de 2005;58(4):430-41.
167. Quadri G, D'ascenzo F, Bollati M, Moretti C, Omedé P, Sciuto F, et al. Diffuse coronary disease: short- and long-term outcome after percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol.* abril de 2013;68(2):151-60.